



Биология

ПОД РЕДАКЦИЕЙ В. Н. ЯРЫГИНА

Допущено Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения СССР в качестве учебника для студентов медицинских институтов

Биология под редакцией В. Н. Ярыгина

Коммерческое использование электронной версии учебника или её компонентов ЗАПРЕЩАЕТСЯ

Замечания по электронной версии учебника принимаются по e-mail: alex-keiler@rambler.ru



Москва. «Медицина». 1984

Ю. К. Богоявленский, Т. Н. Улисова, И. М. Яровая, В. Н. Ярыгин

Биология / Под ред. В. Н. Ярыгина. — М.: Медицина, 1984. 560 с., ил.

В. Н. Ярыгин — проф., зав. кафедрой биологии II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова.

В учебнике освещены основные разделы биологии и ее задачи в системе медицинского образования — общебиологические закономерности жизнедеятельности человека, человек и биосфера, биологические аспекты экологии человека, биологические основы паразитизма. Материал учебника изложен с учетом достижений биологической науки, показана взаимосвязь отдельных ее областей.

Учебник соответствует программе, утвержденной Министерством здравоохранения СССР, и предназначен для студентов медицинских институтов.

Рисунков 232, таблиц 27.

Рецензенты: Г. В. Хомулло — проф., зав. кафедрой биологии Калининского медицинского института; И. С. Баженов — проф., зав. кафедрой биологии Ростовского медицинского института.

Юрий Константинович Богоявленский, Татьяна Николаевна Улисова,
Ирина Моисеевна Яровая, Владимир Никитич Ярыгин

БИОЛОГИЯ

Зав. редакцией С. Д. Крылов. Редактор И. В. Войтехина.
Художественный редактор И. Я. Силиков. Оформление художника В. С. Сергеевой.
Технический редактор С. П. Тонцаги. Корректор И. С. Филиппов.

ИБ № 3571

Сдано в набор 06.01.84. Подписано в печать 30.08.84. Т-02653. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага офс.
Гарнитура «Таймс». Печать офсетная. Усл. печ. л. 37,0. Усл. кр.-отт. 40,0. Уч.-изд. л. 42,15. Тираж 1501

(1-ый завод 1—50 000) экз. Заказ № 56. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина» 103062 Москва, Петровскский
Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР
издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.

Учебная библиотека
Ряз. мед. ин-та

2001000000—246
Б 039(01)—84 16—84

ПРЕДИСЛОВИЕ

Биологии в естественнонаучной и мировоззренческой подготовке врача принадлежит ведущая роль. Будучи фундаментальной дисциплиной, она раскрывает закономерности развития жизни. Многие частные вопросы биологии имеют прикладной характер и учитываются при решении актуальных проблем профилактической и лечебной медицины. Большое внимание в учебнике уделено объекту врачебной деятельности — человеку. Человек является закономерным результатом процесса исторического развития органического мира и одновременно неотъемлемой частью природы планеты. Поэтому в учебнике важное место занимает изложение общебиологических предпосылок его жизнедеятельности, обсуждается роль человечества в биосфере. Широко представлен также материал, освещающий проблемы генетики, онтогенеза, популяционной генетики, экологии.

Авторы стремились отразить современное состояние тех отраслей биологии, идеи и факты которых привлечены ими при написании учебника. Они испытывают чувство глубокой благодарности к коллегам, труды которых были использованы в процессе работы. Современная биология — это постоянно развивающаяся область знания. Каждый год увеличивается число новых открытий, расширяются границы исследования различных аспектов важнейших теоретических положений остаются предметом дискуссий специалистов. Многие фундаментальные концепции, остававшиеся неизменными на протяжении десятилетий, пересматриваются. В этих условиях авторам нередко приходилось делать выбор между различными точками зрения.

При подготовке настоящего учебника использован опыт преподавания биологии на кафедрах II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова, I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова, Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко. Дружеское участие и помощь сотрудников кафедр мы приняли с благодарностью. Искреннюю благодарность авторы приносят заведующим кафедрами биологии Калининского и Ростовского медицинских институтов профессорам Г. В. Хомулло и И. С. Баженову за полезные советы при обсуждении рукописи учебника. Авторы признательны за все критические замечания и пожелания.

Проф. В. Н. Ярыгин

ВВЕДЕНИЕ

Термин «биология» (от греч. *bios* — жизнь, *logos* — наука) введен в начале XIX столетия независимо Ж. Б. Ламарком и Г. Тревиранусом для обозначения науки о жизни как особом явлении природы. В настоящее время его используют и в ином смысле, относя к группам организмов, вплоть до вида (биология микроорганизмов, биология северного оленя), биоценозам (биология арктического бассейна), отдельным живым структурам (биология клетки). В данном курсе этот термин употребляется прежде всего во втором своем значении (биология человека, биология возбудителей паразитарных заболеваний людей). Однако при рассмотрении биологических предпосылок развития, жизнедеятельности и экологии человека неизбежно затрагиваются общие вопросы сущности жизни, уровней ее организации, механизмов сохранения жизни во времени и эволюции. Наряду с физикой, химией, математикой биология относится к естественным наукам, предмет изучения которых — природа. Особенность предмета биологии в медицинском институте заключается в том, что в центре внимания находится человек. Закономерности же развития человека как личности и человеческого общества в целом изучаются социальными (общественными) науками. Указывая на то, что сущность людей социальна, К. Маркс подчеркивал, что естествознание включит в себя науку о человеке в такой же мере, в какой наука о человеке включит в себя естествознание. Обобщенная картина жизнедеятельности человека складывается в результате изучения биологии совместно с общественными дисциплинами.

В процессе поступательного развития и по мере обогащения новыми фактами биология преобразовалась в комплекс наук, исследующих закономерности, свойственные живым существам, с разных сторон. Некоторые из этих наук представлены в медицинских институтах самостоятельными дисциплинами — анатомией, физиологией, гистологией, биохимией, микробиологией. Особенность современной биологии заключается в утверждении принципа единства главных механизмов жизнеобеспечения, осознании роли эволюционного процесса в существовании и изменениях органического мира, который включает и человека, признании первостепенной важности экологических закономерностей с распространением их на человека. Это объясняет и дел необходимым преподавание будущим врачам наряду с антропологическими дисциплинами, названными выше, специального курса биологии.

Биология относится к ведущим отраслям естествознания. Высок ее уровень ее развития, как это подчеркивается в Программе КПСС, служит необходимым условием подъема и повышения эффективности медицины.

Глава I

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ БИОЛОГИИ

Изучение мира живых существ началось одновременно с образованием человеческого общества. Биология как наука о закономерностях жизни прошла определенный путь, на отдельных этапах которого возникали новые способы познания биологических явлений и механизмов.

Практические запросы людей еще на заре возникновения человеческого общества стимулировали классифицирование живых форм. Гораздо позже возникла идея единства органического мира. Значение ее для медицины заключается в том, что она указывает на универсальность биологических закономерностей, распространение их на весь органический мир, включая человека. В известном смысле история современной биологии представляет собой цепь фундаментальных открытий и обобщений, обосновывающих эту идею. Важным аргументом в пользу единства всего живого послужила клеточная теория Т. Шванна и М. Шлейдена (1839). Открытие клеток, доказательство их гомологии, выяснение того, что все организмы состоят из клеток и продуктов их жизнедеятельности, дало толчок плодотворному изучению фундаментальных закономерностей строения, функционирования и развития живых существ.

Идея единства органического мира, вытекающая из того факта, что клетка является своего рода общим знаменателем живого, получила подкрепление в исследованиях биохимических (метаболических) основ физиологии клеток. Наиболее демонстративны достижения молекулярной биологии. Она приобрела положение самостоятельного направления биологической науки в пятидесятые годы нашего столетия. Хронологически это было связано с описанием Дж. Уотсоном и Ф. Криком (1953) макромолекулярной структуры ДНК. Молекулярная биология концентрирует внимание на связи процессов жизнедеятельности с биологическими макромолекулами и прежде всего на закономерностях хранения, использования и передачи в клетках наследственной информации. Молекулярно-биологические исследования открыли физико-химические механизмы, которые обуславливают такие свойства живого, как специфичность и структурированность биологических объектов, воспроизводимость клеток и организмов в ряду поколений, а также показали универсальность этих механизмов, их приложимость к существам разных типов организации.

Основные законы наследственности были установлены в прошлом (Г. Мендель, А. Вейсман) и начале текущего (Г. де Фриз, Г. Морган) столетия. Значение указанных законов для утверждения идеи единства органического мира состоит в том, что они

вскрыли всеобщий механизм передачи от особи к особи и перераспределения в пределах вида наследственной информации. Этим были созданы предпосылки к вскрытию биологической сущности полового размножения, индивидуального развития, смены поколений.

Клеточная теория, положения молекулярной биологии, законы наследственности обосновывают идею единства современного органического мира. То, что живое представляет собой единство в историческом плане, вытекает из существа теории эволюции, созданной Ч. Дарвиным (1858), и получившей дальнейшее развитие в трудах А. Н. Северцова, Н. И. Вавилова, Р. А. Фишера, С. С. Четверикова, С. Райта, И. И. Шмальгаузена. Эволюционная теория объясняет единство органического мира общностью происхождения. Она описывает универсальный механизм, посредством которого возникает разнообразие живых форм, приспособленных к среде обитания и отличающихся прогрессивно повышающимся уровнем структурно-физиологической организации. Теория эволюции обращает внимание на генетическое родство живых форм, которое заключается в преемственности фундаментальных механизмов развития и жизнедеятельности. Она указывает на условность грани между живой и неживой природой. Результаты исследований молекулярного и атомарного состава тканей живых существ, синтез в искусственных условиях соединений, свойственных только живому, доказали возможность в истории Земли перехода от неживого к живому. Эволюционная теория поставила на научную основу проблему антропогенеза и указала на единство природы и человека. Принцип клеточной организации, молекулярные механизмы жизнедеятельности, генетические законы распространяются на человека. Эволюционная теория обосновывает представление о биологическом наследстве людей и описывает механизмы его формирования.

История свидетельствует о том, что каждый крупный шаг на пути познания фундаментальных законов жизни сказывался на состоянии медицины, приводил к изменениям в оценке существа и механизмов развития патологических процессов. Соответственно пересматривались принципы и практика лечебной и профилактической медицины. Так, исходя из положений клеточной теории и способствуя ее упрочению, Р. Вирхов создал концепцию клеточной патологии (1858), которая на долгое время определила главные пути развития медицины. Используя генетико-биохимический подход в изучении болезней человека, врач А. Гаррод (1908) заложил основы молекулярной патологии, дал ключ к пониманию таких вопросов практической медицины как различная восприимчивость людей к болезням и вариабельность (индивидуальность) реакций на лекарства. Успехи общей и экспериментальной генетики, достигнутые к концу 20-х — началу 30-х годов, стимулировали исследования по генетике человека. В результате возник новый раздел патологии — наследственные заболевания, появилась особая служба практического здравоохранения — медико-генетические консультации. Молекулярная биология порождает принципиально новые подходы к лечению заболеваний и пороков развития, которые зависят от дефективности генов. На основе этих открытий возникла новая наука — генетическая инженерия.

История биологии, кроме доказательств влияния биологических открытий и теорий на состояние медицины, знакомит с мировоззренческими проблемами современной науки о человеке.

1.1. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИИ

В биологии существует два основных пути познания явлений и механизмов. Один из них заключается в расчленении сложных биологических процессов и объектов на составляющие части и анализе каждой составляющей части в отдельности. Указанный путь получил название *редукционизма*. Концентрация внимания на вычленимых в целостном организме тканях, клетках, отдельных клеточных органеллах, метаболических циклах, биополимерах обогатило биологию конкретными фактами, позволило подойти к пониманию субклеточных и физико-химических основ жизнедеятельности. Второй путь познания — *интегратизм* — заключается в поиске обобщенных характеристик биологического процесса или объекта с выделением черт, свойственных ему как целому. В названных путях познания отражена важная мировоззренческая проблема соотношения целого и его частей. На отдельных этапах развития биологии удельный вес в биологических исследованиях редукционизма и интегратизма менялся. Переход от простого наблюдения к широкому экспериментированию способствовал укреплению редукционизма. По мере накопления фактов возникла потребность в обобщениях. Примером этому служит клеточная теория. Как обобщение, описывающее отношение клетки к организму и живой природе в целом, она была сформулирована в 1839 г., тогда как первое профессионально выполненное описание клетки сделано Р. Гуком еще в 1665 г.

История биологии содержит многие доказательства тому, что для познания процессов жизнедеятельности и развития организма необходимо единство анализа и синтеза, редукционизма и интегратизма в соответствии с диалектико-материалистическим решением проблемы части и целого.

Познание биологических закономерностей происходит как путем изучения проявлений жизни конкретными науками, так и путем разработки общих теорий. Такие теории, как правило, отражают господство в тот или иной исторический период определенной философской системы. На протяжении своей истории биология неизменно была ареной борьбы идеалистического и материалистического мировоззрений. Принципиальное разногласие между идеализмом и материализмом заключается в понимании отношения между материей и сознанием. Идеализм утверждает первичность сознания, некоего духовного начала и подчинения ему материального. Материализм утверждает первичность материального мира, рассматривая сознание как свойство высокоорганизованной материи.

В биологии идеализм представлен *витализмом* (от лат. — *vis, vitalis* — жизненная сила). Витализм признает наличие особой, непознаваемой опытным путем духовной сущности, от которой зависит исключительность свойств жизни. Распространению витализма

способствовало то, что долгое время науке не были известны движущие силы эволюции, которая создает особей, удивительно приспособленных к среде обитания, и органы, в деталях отвечающие выполняемым функциям. Витализм был подвергнут критике французскими материалистами XVIII века. Развивая взгляды ученого и мыслителя первой половины XVII века Р. Декарта, врач и философ Ж. О. Ламетри создал учение о «человеке-машине». Он писал: «Если все может быть объяснено тем, что открывает в мозгу анатомия и физиология, к чему мне создавать фиктивную субстанцию? Если я отождествляю душу с органами тела, то потому, что все меня убеждает в этом»¹.

Взгляды французских материалистов XVIII века формировались под влиянием успехов точных наук и, прежде всего, механики. Идея развития органического мира была им, как правило, чужда. Это объясняет их определенную ограниченность и непоследовательность.

Философские взгляды материалистов XVIII—XIX веков в биологии представлены м е х а н и ц и з м о м. Ему свойственно отрицание качественного своеобразия живого. Биологические закономерности он сводит к физическим явлениям и химическим превращениям. Некоторые представители механицизма все разнообразие проявления жизни объясняли наличием единого универсального биологического принципа.

Философской основой современной биологии служит диалектический материализм — учение, созданное К. Марксом и Ф. Энгельсом во второй половине XIX века. Диалектический материализм глубоко и последовательно отражает всеобщие законы материального мира, вскрывает своеобразие и закономерности переходов различных форм движения материи. Фундамент диалектического материализма составляет идея развития. Ф. Энгельс подчеркивал решающее значение для утверждения принципов диалектического материализма великих открытий в области естественных наук: закона сохранения материи и энергии, клеточной теории, эволюционной теории Ч. Дарвина.

Конкретные философские системы, возникающие в тот или иной исторический период, оказавшись несостоятельными, в последующем не повторяются. Это относится и к теоретическим построениям виталистов и механицистов XVII—XIX веков. Остается, однако, опасность возрождения этих взглядов в иных формах. Особенно это относится к механицизму. Во-первых, механистический материализм создает видимость простого и рационального объяснения биологических явлений. При этом он порождает обманчивую перспективу проникнуть в самое их существо. Во-вторых, дифференциация естественных наук, широкое и плодотворное использование в современных биологических исследованиях редукционистского пути познания способствует появлению выводов, в которых характеристики сложных процессов сводятся к свойствам простых элементов. Успехи молекулярной биологии, например, обострили проблему отношения высшей (биологической) и низших (химической, физической) форм движения

материи, в неправильной оценке которых и заключается ошибка механицистов. Диалектический материализм отрицает понимание отношения высших и низших форм как главного и побочного. Физико-химические процессы нельзя рассматривать как побочное содержание жизнедеятельности организмов. Они являются именно фундаментальными процессами, а биологические — производными, возникшими на их основе и отличающиеся качественным своеобразием. Характеризуя соотношение химии и биологии, Ф. Энгельс писал, что «... химия подводит к органической жизни, и она продвинулась достаточно далеко вперед, чтобы гарантировать нам, что она одна объяснит нам диалектический переход к организму»¹. В дополнение к этому он отмечает, что «... форма движения в органическом теле отличается от механической, физической, химической, содержа их в себе в снятом виде»². Таким образом, Ф. Энгельс подчеркивает не факт сосуществования или соподчинения, а своеобразие связи низших форм движения с высшей, которая возникла в результате их развития и на их основе. Для нашей планеты выделяют три основных этапа развития материи — неорганический, биологический и социальный, каждый из которых начинается с новой формы движения материи. С появлением высшей формы движения отмечается ускорение развития материи. При этом низшие формы движения сохраняются, но перестают играть ведущую роль в дальнейшем прогрессе. Так обстояло дело в переходные моменты истории земли, каковыми были появление жизни и человека.

Мировоззренческие вопросы, рассмотренные выше, касаются отношения биологии и наук о неживой природе. Еще большее значение в познании человека имеет методологическая проблема отношения биологии и общественных наук. Некоторые биологи и социологи пытаются распространить действие биологических закономерностей на социальную сферу жизни современных людей, вывести из этих закономерностей настоящее и будущее человека. Теории такого рода составляют содержание антропосоциологии и социал-дарвинизма. Они сводят проблему развития общества к конкуренции расовых типов, выделяют избранные расы, в частности европейские, считая их высшим продуктом естественного отбора. Антропосоциология и социал-дарвинизм реакционны по своей сути и служат идеологической основой расизма и фашизма. В своих псевдонаучных построениях авторы указанных теорий прибегают к аналогиям из области дарвинизма. При этом они игнорируют ограничения в отношении распространения закономерностей низшей формы движения материи (биологической) на высшую форму (социальную). Протестуя против необоснованного расширения сферы действия биологических законов, К. А. Тимирязев писал: «Останавливаясь на отношении дарвинизма к человеку, мы должны различать две точки зрения: отношение к его прошлому и к его настоящему. Дарвин никогда не предлагал своего учения в качестве кодекса для поведения человека в его настоящем; оно должно было

¹ Цит. по Бляхеру Л. Я. Курс общей биологии. 3-е изд., М.—Л.: Медгиз, 1938, с. 13.

¹ Маркс К., Энгельс Ф. Соч. 2-е изд., т. 20, с. 564.

² Маркс К., Энгельс Ф. Соч. 2-е изд., т. 20, с. 597.

служить только ключом для объяснения его темного прошлого». Биологизаторские тенденции в оценке природы человека несколько оживились в настоящее время. Это связано с развитием молекулярной биологии и генетики, которые открыли перед медициной перспективу генетической инженерии, возможности целенаправленно изменять содержание наследственной информации.

Лидирующей отраслью современной биологии, наряду с молекулярной биологией, является экология. Экологические исследования имеют выраженную практическую направленность. Поэтому их перспективность для решения вопросов медицинской паразитологии и эпидемиологии была оценена быстро. По результатам систематического исследования биологии и экологии червей — паразитов человека — и прежде всего их жизненных циклов К. И. Скрябин поставил на повестку дня задачу девакации (полного уничтожения) гельминтов. Экологической по своей сути является теория природной очаговости заболеваний, разработанная Е. П. Павловским, которая указывает пути высокоэффективных профилактических мероприятий. Лидирующее положение экологии зависит однако не от этого важного, но частного момента, а от широкого проникновения экологических представлений в научное познание мира в целом. Особая роль в развитии этих представлений принадлежит В. И. Вернадскому, который создал современное учение о биосфере, и В. Н. Сукачеву, сформулировавшему понятие о биогеоценозах как элементарных единицах биологического круговорота.

В условиях научно-технической революции традиционный взгляд на место в природе человека пересматривается. Причиной этому является переход биосферы планеты в ноосферу. Это состояние требует осознанного регулирования взаимоотношений между развивающимся обществом и окружающей средой. На повестку дня поставлен вопрос о том, чтобы не только биосфера включалась в общественное производство, что практикуется человечеством на протяжении всей его истории, но и производство соизмерялось с законами развития биосферы. Экологические проблемы приобрели глобальный характер, что делает неизбежным процесс экологизации науки. Экологические представления становятся доминирующими и в медицине.

Знакомство с историей биологии как особой отрасли естествознания свидетельствует о той большой роли, которую биологические знания играют в прогрессе медицины. Эта роль обуславливается наличием в человеке биологического наследства в виде фундаментальных физико-химических, клеточных и системных механизмов жизнедеятельности и развития. Она вытекает из факта включенности человека в многообразные экологические связи. Столь же очевидно значение биологических знаний в формировании мировоззрения врача. Они обосновывают идею единства природы и человека, раскрывают на конкретных материалах соотношение низших и высшей форм движения материи. Эти знания показывают возможности редуционизма и интегратизма как ведущих путей познания живых объектов. Биологические знания являются важным элементом того фундамента, на котором строится обобщенное представление о человеке.

Раздел I

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Глава 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИВОГО

2.1. СВОЙСТВА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИЗНИ

Жизнь в ее конкретных проявлениях отличается большим многообразием. Можно однако выделить совокупность свойств, которые присущи всем живым существам и отличают их от тел неживой природы. Для живых объектов характерна особая форма взаимодействия с окружающей средой — обмен веществ! Основу его составляют взаимосвязанные и сбалансированные процессы ассимиляции (анаболизм) и диссимиляции (катаболизм). Эти процессы направлены на обновление структур организма, а также на обеспечение различных сторон его жизнедеятельности необходимыми питательными веществами и энергией. Обязательным условием обмена веществ служит поступление извне определенных химических соединений, т. е. существование организма как открытой системы².

Процессы ассимиляции и диссимиляции представлены объединенными в метаболические каскады и циклы химическими реакциями, которые строго упорядочены во времени и пространстве. Показательны расчеты для микоплазм — микроорганизмов, занимающих по размерам промежуточное положение между вирусами и типичными бактериями. Наиболее мелкие из них превосходят по диаметру атом водорода всего в 1000 раз, но их метаболический аппарат включает примерно 100 реакций (в клетке человека их более 10 000). Согласованное протекание большого количества реакций в малом объеме достигается путем закономерного распределения отдельных звеньев обмена веществ в протоплазме — структурированности, что является обязательным свойством живых объектов.

Для выяснения связей между структурированностью, обменом веществ и существованием живых форм как открытых систем следует обратиться к понятию энтропии.

В соответствии с первым началом термодинамики при химических и физических превращениях энергия не исчезает и не образуется вновь, а

¹ Под живым объектом (формой) понимается дискретная единица, наделенная совокупностью свойств, отличающих живое от неживого, — организм.

² Система (от греч. systema — целое, составленное из частей, соединение) — множество элементов, находящихся в закономерных отношениях и связях друг с другом и образующих единство, целостность. Основные биологические категории (клетка, организм, популяция, биогеоценоз) отличаются системной организацией.

переходит из одной формы в другую (закон сохранения энергии). Поэтому теоретически каждый процесс мог бы протекать одинаково легко в прямом и в обратном направлениях. В природе же разнообразные процессы самопроизвольно, без воздействия со стороны окружающей среды (извне) идут всегда в одном направлении: теплота переходит от более теплого объекта к менее теплому, частицы в растворе перемещаются из зоны высокой концентрации в зону низкой концентрации и т. д. Мерой необратимости природных процессов служит энтропия. Закономерности изменения энтропии описываются вторым началом термодинамики, согласно которому в энергетически изолированной системе, если в ней происходят неравновесные процессы, количество энтропии изменяется в одну сторону, становясь максимальным по достижении состояния равновесия. Статистическое истолкование второго начала термодинамики (принцип Больцмана) говорит, что равновесное состояние является наиболее вероятным в естественных условиях и характеризуется наименьшей упорядоченностью элементов системы. Поэтому энтропию рассматривают и как меру упорядоченности (структурированности) природных систем. Живой организм сохраняет структурированность на протяжении жизни, противостоя всеобщей тенденции к возрастанию энтропии, что становится возможным благодаря постоянному притоку энергии извне, которая поддерживает состояние равновесия. Живой организм в отличие от тел неживой природы представляет собой энергетически открытую систему, т. е. активно организует поступление энергии за счет обмена веществ с окружающей средой. Это свойство обусловлено приспособленностью организма к условиям обитания. Перекачивая из внешней среды энергию и за счет этого понижая энтропию внутри себя, живые существа повышают энтропию окружающей среды.

Благодаря обмену веществ организм выполняет работу, направленную на объекты внешней среды. Результатом ее является, в частности, отыскание и поглощение пищи, что обеспечивает приток и усвоение необходимых для жизнедеятельности веществ. Часть субстратов и энергии, высвобождаемых в результате обмена веществ, используется на постоянное самообновление структур организма, которые в процессе жизнедеятельности и взаимодействия со средой обитания подвергаются неблагоприятным изменениям. Эти изменения в целом повышают энтропию, тогда как самообновление препятствует этому процессу. Постоянная работа по поддержанию в самих себе энтропии на достаточно низком уровне служит важным свойством живых форм.

В результате самообновления воссоздаются структуры, в точности соответствующие разрушаемым. Это происходит благодаря наличию в живых объектах и н ф о р м а ц и и (определенного знания), которая создавалась в процессе эволюции вида и содержится в наследственном веществе — ДНК. Использование биологической информации составляет еще одно свойство живых форм. Воплощение информации в структуру живого объекта происходит в процессе характерного для живых форм и н д и в и д у а л ь н о г о р а з в и т и я, в ходе которого наблюдается и такое свойство, как способность к росту.

В структуры живых организмов входят уникальные по своим свойствам химические соединения — биополимеры, не имеющие аналогов в неживой природе. Речь идет о белках — ферментах, благодаря которым биохимические реакции протекают в требуемом направлении, с достаточными скоростями, при обычных условиях температуры и давления. Ферменты обладают специфичностью действия и катализируют превращения веществ определенного химического строения или даже отдельного вещества. Специфичность ферментов, равно как и белков, не выполняющих каталитических функций, зависит от постоянства их первичной структуры — определенной последовательности аминокислотных остатков в молекуле полимера. Белки клеток постоянно обновляются, вместо разрушающихся молекул синтезируются новые. Отдельные белковые молекулы воспроизводятся таким образом всякий раз заново, но сохраняют постоянство своей структуры. Источником информации служат нуклеиновые кислоты. Такое отношение между белками и нуклеиновыми кислотами соответствует двум формам существования биологической информации, отражением которых на уровне организма служит наличие у него г е н о т и п а и ф е н о т и п а.

Обмен веществ в зависимости от состояния внешней среды способен к изменениям приспособительного характера. Адекватная реакция организма как целого на состояние окружающей, а также внутренней среды зависит от механизмов регистрации соответствующих изменений, анализа поступающих данных, выработки решений о содержании и интенсивности ответа. Это свойство роднит живые объекты с кибернетическими устройствами, которые подчиняются законам передачи и переработки информации. Термин информация употребляется здесь в широком смысле. Биологическая информация, о которой речь шла выше, количественно и качественно эквивалентна наследственной информации, в которой сконцентрирован многовековой опыт эволюционного развития. Информация в кибернетическом смысле включает и личный опыт конкретного организма. В биологии способность живого объекта воспринимать действие внешних факторов обозначается термином раздражимость, а осуществлять ответную реакцию — возбудимость. Еще одним важным свойством живых форм является способность к размножению, т. е. к воспроизведению себе подобных по типу обмена веществ и принципиальным чертам структурно-функциональной организации.

Совокупность свойств, перечисленных выше, обнаруживается в отдельных живых объектах (особях). Есть также свойства, распространяющиеся на область жизни в целом. Они отражают универсальные принципы ее существования во времени и пространстве. Одно из таких свойств — включенность организмов в процесс эволюции. Благодаря этому жизнь как особое явление материального мира сохраняется на протяжении вот уже 3 млрд. лет. Второе такое свойство — существование отдельных организмов лишь во взаимодействии с другими в составе особых сообществ — биоценозов. В зависимости от подходов,

используемых авторами, существуют общие, сущностные, описательные формулировки. Всеобщим является определение жизни как особой формы движения материи, которая возникла на определенном этапе ее развития. Важное в практическом отношении следствие из этого определения заключается в наделении живых объектов специфическими качествами, не сводимыми к закономерностям физики и химии. В сущностных определениях жизни на первый план выдвигаются отдельные свойства живых объектов. Жизнь определяли как «питание, рост и одряхление» (Аристотель), «стойкое единообразие процессов при различии внешних влияний» (Тревиранус), «совокупность функций, сопротивляющихся смерти» (Биша), «химическую функцию» (Лавуазье), «сложный химический процесс» (И. П. Павлов), систему по достижению низкоэнтропийных состояний. Классическое определение жизни дано Ф. Энгельсом. Он пишет: «Жизнь есть способ существования белковых тел, и этот способ существования состоит по своему существу в постоянном самообновлении химических составных частей тел»¹. И далее: это такой способ, «существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка»². В определении Ф. Энгельса охарактеризован главный субстрат жизни — белок, важнейшее условие его сохранения во времени — самообновление и необходимая предпосылка к выполнению этого условия — обмен веществ на основе взаимодействия с внешней средой.

В практическом отношении полезны описательные определения. Одно из них, например, характеризует жизнь как макромолекулярную систему, которой свойственны иерархическая³ организация, способность к самовоспроизведению, обмен веществ, тщательно регулируемый поток энергии и которая представляет собой распространяющееся ядро упорядоченности в менее упорядоченной Вселенной.

2.2. УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИЗНИ

Живая природа является неоднородной, целостной системой, которой свойственна иерархическая организация. В ней можно выделить ряд уровней. В практическом отношении полезно и широко используется классификация уровней в соответствии с объектами исследования биологических и антропобиологических наук. Нередко при определении уровней исходят из основных методов, используемых той или иной наукой — наблюдение невооруженным глазом, с помощью светооптического микроскопа, электронного микроскопа и т. д. Эти два подхода дают сходные картины иерархической организации живой природы (табл. 1).

В курсе биологии человек рассматривается в его взаимосвязях с другими элементами органического мира, современное состояние

Таблица 1. Уровни организации и исследования, выделяемые в многоклеточном организме (по Э. де Робертису, В. Новинскому, Ф. Саэсу, 1967, с изменениями)

Типичные размеры изучаемого объекта	Объект изучения	Уровень организации (по объекту исследования)	Уровень исследования (по методу исследования)
0,1 мм (100 мкм) и более	Органы, организм	Органный, организменный	Анатомический
100—10 мкм	Ткани	Тканевой	Гистологический
10—0,2 мкм (200 нм)	Клетки (эукариотические и прокариотические)	Клеточный	Цитологический
200—1 нм	Клеточные компоненты	Субклеточный	Ультраструктурный
Менее 1 нм	Молекулы биополимеров	Макромолекулярный	Физико-химический (молекулярный)

которого является результатом эволюции. Механизмы эволюции охватывают весь диапазон явлений жизни — от макромолекулярных до биосферных. Главные события происходят на молекулярно-генетическом, клеточном, организменном, популяционно-видовом, биогеоэкологическом уровнях организации живой природы¹. Биологическое наследство людей формировалось в ходе исторического развития органического мира, поэтому его содержание отражает процессы и результаты эволюционных преобразований на перечисленных уровнях. На каждом из этих уровней выделяются элементарная единица (основной элемент) и элементарные явления. Элементарная единица — это структура, закономерные изменения которой, обозначаемые как элементарные явления, составляют на соответствующем уровне содержание эволюционного процесса.

Элементарной единицей на молекулярно-генетическом уровне служит ген — фрагмент молекулы нуклеиновой кислоты, в котором записан определенный в качественном и количественном отношении объем биологической информации. Элементарное явление заключается в процессе конвариантной редупликации или самовоспроизведении с изменениями генов. Путем редупликации ДНК происходит копирование генов и заключенной в них биологической информации, что обеспечивает преемственность и сохранность (консерватизм) свойств организмов в ряду поколений. Редупликация, таким образом, является основой наследственности. В силу ограниченной стабильности молекул или ошибок синтеза в ДНК происходят изменения, которые искажают информацию генов. В последующих циклах редупликации эти изменения воспроизводятся в молекулах-копиях и переходят к особям дочерних поколений. Указанные изменения возникают и тиражируются закономерно, что делает редупликацию информационных макромолекул конвариантной, т. е. происходящей с некоторыми искажениями. В генетике последние

¹ Маркс К., Энгельс Ф. Соч., 2-е изд., т. 20, с. 82.

² Маркс К., Энгельс Ф. Соч., 2-е изд., т. 20, с. 616.

³ Иерархия (от греч. hieros — священный и arche — власть) — расположение частей или элементов целого в порядке от высшего к низшему.

¹ Приводится по Н. В. Тимофееву—Ресовскому и др. (1977). Клеточный уровень выделен дополнительно.

получили название истинных мутаций. Конвариантность редупликации служит основой мутационной изменчивости.

Биологическая информация молекул ДНК непосредственно в процессах жизнедеятельности не участвует. В действующую форму она переходит в процессе биосинтеза белка, который происходит при наличии специальных структур, субстратов и энергии. Указанный процесс осуществляется на клеточном уровне организации живой природы, элементарной единицей которого служит клетка. Элементарные явления представлены реакциями клеточного метаболизма. Благодаря деятельности клетки поступающие извне вещества превращаются в субстраты и энергию, которые утилизируются в процессе биосинтеза белков в соответствии с существующей информацией. Таким образом на клеточном уровне сопрягаются механизмы передачи информации и превращения веществ и энергии. Элементарные явления на этом уровне создают энергетическую и вещественную основу жизни на других уровнях.

Элементарной единицей организменного уровня служит особь, которая рассматривается в развитии от момента зарождения до прекращения существования в качестве живой системы, что позволяет назвать этот уровень также онтогенетическим. Закономерные изменения организма в индивидуальном развитии составляют элементарные явления. В ходе онтогенеза, в результате реализации наследственной информации в определенных условиях внешней среды формируется фенотип организмов данного биологического вида.

Элементарной единицей популяционно-видового уровня служит популяция — совокупность особей одного вида. Объединение особей в популяцию происходит на основе общности генофонда. Популяция, в силу возможности межпопуляционных скрещиваний, представляет собой открытую генетическую систему. Действие элементарных эволюционных факторов приводит к эволюционно значимым изменениям генофонда популяции, что и принимается за элементарное явление на этом уровне.

Особи одного вида населяют территорию с известными абиотическими показателями (климат, химизм почв, гидрологические условия) и взаимодействуют с организмами других видов. В процессе совместного исторического развития организмов разных систематических групп образуются динамичные, устойчивые во времени сообщества — биогеоценозы, которые служат элементарными единицами биогеоценотического уровня. Видовой состав, а также характеристики местообитания для отдельных биогеоценозов обеспечивают вещественно-энергетические круговороты, которые представляют на рассматриваемом уровне элементарные явления. Ведущая роль в этих круговоротах принадлежит живым организмам. Биоценоз — это открытая в вещественном и энергетическом плане система. Благодаря этому биогеоценозы объединяются в единый комплекс — область распространения жизни или биосферу.

Рассмотренные уровни отражают общую структуру эволюционного процесса, закономерным результатом которого является человек.

Элементарные единицы и явления различных уровней организации жизни распространяются и на людей с некоторыми отклонениями в силу их социальной сущности.

Глава 3

БИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Клетка является основной единицей биологической активности. Она способна к самовоспроизведению в среде, не содержащей других живых систем. Это наименьшая по объему структура, которой присуща вся совокупность свойств жизни и которая может в подходящих условиях поддерживать эти свойства в самой себе, а также передавать их в ряду поколений. В природе планеты клетка играет роль элементарной структурно-функциональной и генетической единицы и составляет основу жизнедеятельности и развития всех живых форм. Клетка обеспечивает обмен веществ, размножение, наследственность, изменчивость, раздражимость, обуславливая тем самым присущие органическому миру качества единства, непрерывности, разнообразия.

Занимая по отношению к миру живых существ положение элементарной единицы, клетка отличается сложной структурой. При этом определенные общие черты обнаруживаются во всех без исключения клетках, характеризую наиболее существенные стороны клеточной организации как таковой.

3.1. ПРИНЦИПЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТКИ

В природе существует значительное разнообразие конкретных клеточных форм. Вместе с тем число основных типов клеточной организации ограничено. Выделяют прокариотический и эукариотический типы с подразделением второго на подтип клеток простейших организмов и подтип клеток многоклеточных (рис. 1).

Клетки прокариотического типа имеют особенно малые размеры — не более 0,5–3,0 мкм в диаметре. У них нет морфологически обособленного ядра, так как ядерный материал в виде ДНК не ограничен от цитоплазмы оболочкой. В клетке отсутствует развитая система мембран. Генетический аппарат образован единственной кольцевой хромосомой, которая лишена основных белков — гистонов¹.

¹ Гистоны являются белками клеточных ядер. Благодаря значительному количеству основных аминокислот аргинина и лизина они имеют щелочной характер и представлены пятью главными фракциями — H1, H2a, H2b, H3 и H4, различающимися содержанием аргинина, лизина, глицина. В хромосомах эукариотических клеток гистоны, соединяясь с ДНК, подавляют процесс считывания биологической информации. Различия прокариотических и эукариотических клеток по содержанию гистонов указывают на разные механизмы регуляции функции наследственного материала.

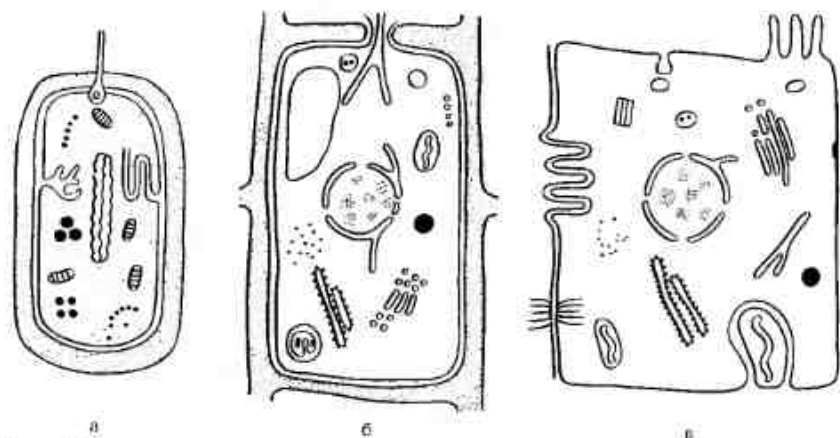


Рис. 1. Типичные черты структурной организации клеток.
а — прокариотическая; б — эукариотическая растительная; в — животная.

У прокариот отсутствует клеточный центр. Для них не типичны внутриклеточные перемещения цитоплазмы и амебоидное движение. Время, необходимое для образования двух дочерних клеток из материнской (время генерации), сравнительно мало и исчисляется десятками минут. Прокариотические клетки не делятся митозом. К этому типу клеток относятся бактерии и сине-зеленые водоросли.

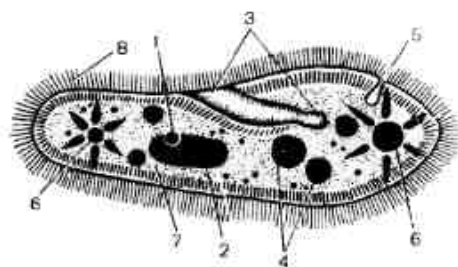
Эукариотический тип клеточной организации представлен двумя подтипами. Особенностью организмов простейших (рис. 2) является то, что они, исключая колониальные формы, в структурном отношении представляют собой клетку, в физиологическом — полноценную особь. В связи с этим в клетках некоторых простейших имеются миниатюрные образования, выполняющие на клеточном уровне функции органов, аппаратов и систем органов многоклеточного организма (цитостом, цитофарингс и порошица, сократительные вакуоли, генеративное и вегетативное ядра инфузорий).

Высокая упорядоченность внутреннего содержимого эукариотической клетки достигается путем компартментализации ее объема — подразделением на «ячейки», отличающиеся деталями химического (ферментного) состава.

Компартментализация (рис. 3) способствует пространственному разделению веществ или процессов в клетке. Отдельный компартмент представлен органеллой (лизосома) или ее частью (пространство, ограниченное внутренней мембраной митохондрии). Важная роль в осуществлении компартментализации принадлежит биологическим мембранам, которые выполняют ряд функций: отграничивающую (барьерную), регуляции и обеспечения избирательной проницаемости веществ, образования поверхностей раздела между водной (гидрофильной) и неводной (гидрофобной) фазами с размещением на этих поверхностях определенных ферментных комплексов. Благодаря присутствию липидов (жировых веществ) мембраны формируют гидро-

Рис. 2. Структурная организация одноклеточного организма (инфузория).

1 — генеративное ядро; 2 — вегетативное ядро; 3 — цитостом с цитофарингсом; 4 — пищеварительные вакуоли; 5 — порошица; 6 — сократительные вакуоли; 7 — глебоплазма; 8 — реснички.



фобную внутриклеточную фазу как компартмент для химических реакций в неводной среде. Молекулярный состав мембран, набор соединений и ионов, адсорбированных на их поверхностях неодинаков, что обуславливает их функциональную специализацию. Включение в мембрану молекул рецепторов делает ее восприимчивой к биологически активным соединениям, например гормонам.

Известно несколько схем взаимоотношений в мембране основных химических компонентов — белков и липидов, а также других веществ, адсорбируемых на мембранной поверхности.

В настоящее время большей популярностью пользуется точка зрения, согласно которой мембрана составлена из бимолекулярного слоя липидов. Гидрофобные участки их молекул повернуты друг к другу, а гидрофильные находятся на поверхности слоя. Разнообразные белковые молекулы встроены в этот слой или адсорбированы на его поверхностях (рис. 4).

Благодаря компартментализации клеточного объема в эукариотической клетке наблюдается разделение функций между разными структурами. Одновременно различные органеллы закономерно взаимодействуют друг с другом.

Клетки многоклеточных организмов (растительные и животные) имеют оболочку. Плазмолемма (клеточная оболочка) животных клеток образована мембраной, покрытой снаружи слоем гликокаликса толщиной 10–20 нм. Основными компонентами гликокаликса служат комплексы полисахаридов с белками (гликопротеиды) и жирами (гликолипиды). Плазмолемма выполняет отграничивающую и барьерную функцию. Благодаря свойству избирательной проницаемости она регулирует состав внутренней среды клетки. Наличие в плазмолемме молекул-рецепторов, специфически распознающих биологически активные вещества, например гормоны, обеспечивает целесообразную реакцию клетки на изменение ее окружения или состояния организма.

В клетке выделяют ядро и цитоплазму. В ядре, наряду с оболочкой и ядерным соком, обнаруживаются ядрышко и хроматин. Функциональное значение ядерной оболочки заключается в обособлении наследственного материала (хромосом) эукариотической клетки от цитоплазмы с присущими ей многообразными метаболическими реакциями, а также регуляции двухсторонних взаимодействий ядра и цитоплазмы. Ядерная оболочка состоит из двух мембран, разделенных околоядерным (перинуклеарным) пространством, которое может со-

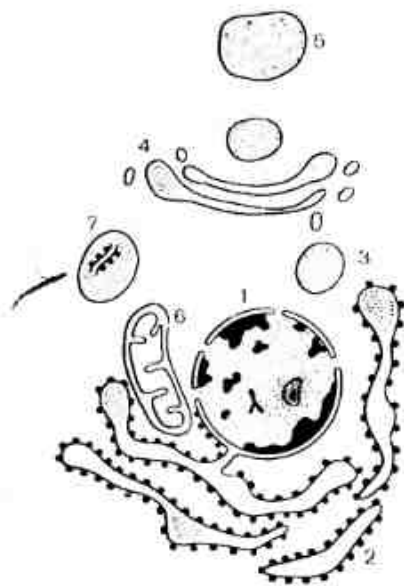


Рис. 3. Компартиментализация объема клетки с помощью мембран.

1 — ядро, 2 — нуклеолус, 3 — цитоплазматическая сеть, 4 — гранулярная цитоплазма, 5 — гладкая цитоплазма, 6 — аппарат Гольджи, 7 — митохондрия.

общаться с канальцами цитоплазматической сети. Она пронизана порами диаметром около 120 нм. Пора или поровый комплекс имеет определенную организацию, что указывает на сложный характер регуляции ядерно-цитоплазматических транспортов. Количество пор зависит от функционального состояния клетки — чем выше активность наследственного материала, тем больше их число. В области поры начинается так называемая плотная пластинка — белковый слой, подстилающий на всем протяжении внутреннюю мембрану ядерной оболочки и выполняющей в отношении ядра скелетную функцию. Благодаря этому ядро сохраняет свою форму при разрушении ядерных мембран, но сохранении плотной пластинки. Предполагают, что закономерная связь хромосом с веществом этой пластинки способствует упорядоченному расположению хромосом в ядре.

Основу ядерного сока или матрикса составляют белки, включая фибриллярные. Ядерный сок представляет внутреннюю среду ядра и, по-видимому, играет немалую роль в обеспечении нормального функционирования

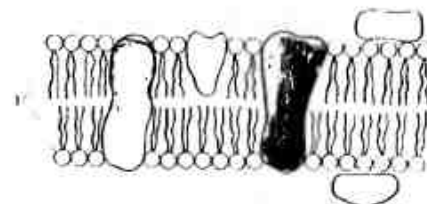
наследственного материала. Наличие в нем фибриллярных белков указывает на выполнение им опорной функции.

Ядрышко представляет собой структуру, в которой происходит синтез и созревание рибосомных РНК (рРНК), а также соединение их с белками. Гены рРНК занимают определенные участки одной или нескольких хромосом (у человека 13—15 и 21—22 пары) — ядрышковые организаторы, в связи с которыми и образуется ядрышко. В последнем с помощью электронного микроскопа выявляются нитчатый и зернистый компоненты. Нитчатый (фибриллярный) компонент представлен комплексами белка и гигантских молекул РНК-предшественниц более мелких молекул зрелых рРНК. В процессе созревания фибриллы преобразуются в рибонуклеопротеидные зерна (гранулы), которыми представлен зернистый компонент. Хроматин является интерфазной формой существования хромосом клетки. Его организация рассматривается в 3.2.1.

Цитоплазма представлена основным веществом (матрикс, гиалоплазма), в котором распределены включения и органеллы. Основное вещество цитоплазмы заполняет пространство между плазмолеммой, ядерной оболочкой, органеллами и другими структурами. Даже электронный микроскоп не выявляет в нем

Рис. 4. Молекулярная организация биологической мембраны.

1 — бимолекулярный слой фосфолипидов, 2 — белки



какой-либо внутренней организации. Оно представлено множеством растворенных в воде органических и неорганических веществ, включая ферменты и другие белки. В основном веществе цитоплазмы сконцентрированы предшественники и промежуточные продукты многих биохимических циклов. В нем происходит гликолиз, которому принадлежит важная роль в образовании потока энергии.

Включениями (рис. 5) называют относительно непостоянные компоненты цитоплазмы, которые служат запасными питательными веществами (крахмал, гликоген), продуктами, подлежащими выделению из клетки (гранулы секрета), балластными веществами (некоторые пигменты). Органеллы — это постоянные структуры цитоплазмы, выполняющие в клетке определенные функции.

Выделяют органеллы общего значения и специальные. Последние встречаются в большинстве клеток, но в значительном количестве присутствуют только в клетках, специализированных к выполнению определенной функции. К ним относятся микроворсинки всасывающей поверхности эпителиальных клеток кишечника, реснички эпителия трахеи и бронхов. Такие специальные органеллы, как синаптические пузырьки, транспортирующие медиаторы-переносчики нервного возбуждения с одного нейрона на другой или клетку рабочего органа, а также миофибриллы, обеспечивающие акт сокращения мышц, имеются лишь в клетках определенной функциональной специализации. Детальное рассмотрение специальных органелл входит в задачу курса гистологии.

К органеллам общего значения относят элементы канальцевой и вакуолярной системы цитоплазмы в виде шероховатой и гладкой цитоплазматической сети, пластинчатый комплекс, митохондрии, рибосомы и полисомы, лизосомы, пероксисомы, микрофибриллы и микротрубочки, центриоли клеточного центра. В растительных клетках выделяют также хлоропласты, осуществляющие фотосинтез.

Канальцевая и вакуолярная система образования сообщаемыми или изолированными трубчатыми и уплощенными цистермами, ограниченными мембраной и распространяющимися по всей цитоплазме клетки. Нередко цистерны имеют пузыревидные расширения. В этой системе выделяют шероховатую и гладкую цитоплазматическую сеть (см. рис. 3). Особенность строения шероховатой сети состоит в прикреплении к мембранам полисом. В силу этого ее функцией является синтез определенных белков, например, секреторных клетками желез. Плотные упакованные слои цистерны шероховатой сети представляют собой участки наиболее активного белкового

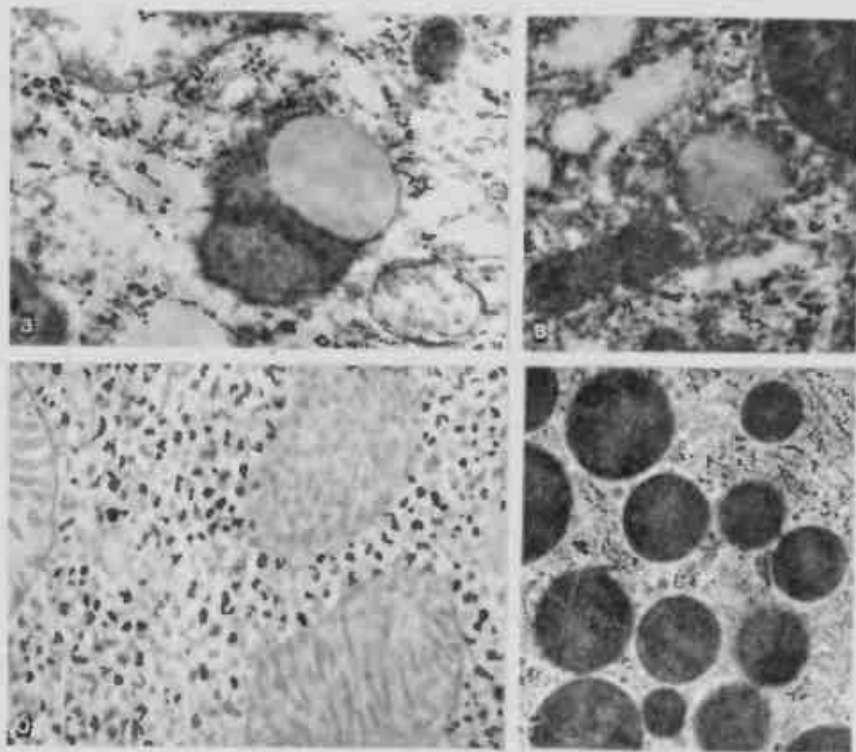


Рис. 5. Цитоплазматические включения эукариотической клетки.
а — липидный инфильтрат, б — гликоген, в — липидный капля, г — гранулы окисления.

синтеза и называются эргастоплазмой. Мембраны гладкой цитоплазматической сети лишены полисом. В ней происходят некоторые стадии обмена углеводов, жиров и других веществ небелковой природы. Предполагают, что в участках гладкой сети начинается процесс образования всех внутриклеточных мембран. По каналам происходит транспорт веществ.

Рибосома — это округлая рибонуклеопротеидная частица диаметром 20—30 нм. Она состоит из малой и большой субъединиц, объединение которых происходит в присутствии информационной РНК (иРНК). Одна молекула иРНК нередко объединяет несколько рибосом напоподобие витки бус. Такая структура называется **полисомом**. Полисомы свободно располагаются в основном веществе цитоплазмы или прикрепляются к мембранам шероховатой цитоплазматической сети. В обоих случаях они служат местом синтеза белка. При этом на свободных полисомах образуются белки, используемые в жизнедеятельности самой клетки, а на прикрепленных — белки, функционирующие вне тела клетки.

Пластинчатый комплекс образован совокупностью диктиосом числом от нескольких сотен до нескольких тысяч на клетку.

Диктиосома (рис. 6,а) представлена стопкой из 3—12 уплощенных дискообразных цистерн, от краев которых отшнуровываются пузырьки. Локальные расширения цистерн приводят к образованию вакуолей. В дифференцированных клетках позвоночных животных диктиосомы обычно собраны в околоядерной зоне цитоплазмы. В пластинчатом комплексе образуются секреторные пузырьки или вакуоли, содержимое которых представлено так называемыми экспортируемыми белками и другими соединениями, подлежащими выводу из клетки. При этом просекрет, поступающий в диктиосому из мест синтеза, подвергается в ней некоторым химическим преобразованиям. Он также обособляется (сегрегируется) в виде «порций», которые здесь же приобретают оболочку из мембраны. В пластинчатом комплексе образуются первичные лизосомы. В цистернах диктиосом синтезируются полисахариды, образуются комплексы этих соединений с белками (гликопротеиды) и жирами (гликолипиды), которые затем можно обнаружить в гликокаликсе плазмолеммы.

Митохондрии (рис. 6,г) — это структуры округлой или палочковидной формы длиной обычно от 1,0 до 5,0 мкм, присутствующие в большинстве клеток в количестве 150—1500 экземпляров. Оболочка митохондрии состоит из двух мембран, отличающихся по химическому составу, набору ферментов и функциям. Внутренняя мембрана образует впячивания листовидной (кристы) или трубчатой (губулы) формы. Пространство, ограниченное внутренней мембраной, заполнено матриксом органеллы, в котором с помощью электронного микроскопа обнаруживаются гранулы диаметром 20—50 нм, накапливающие ионы кальция и магния, частицы углеводов, например гликогена. В матриксе же находится собственный аппарат биосинтеза белка. Он представлен 2—6 копиями кольцевой, лишенной гистонов молекулы ДНК, рибосомами, транспортными РНК (тРНК), ферментами транскрипции и трансляции наследственной информации. По основным показателям, таким как размеры и внутренняя структура рибосом, организация собственного наследственного материала (ДНК) этот аппарат сходен с таковым у прокариот и отличается от аппарата биосинтеза белка цитоплазмы эукариотической клетки. Это говорит в пользу симбиотической гипотезы происхождения последней. Гены собственной ДНК митохондрии кодируют последовательности нуклеотидов митохондриальных рибосомных и транспортных РНК, а также первичную структуру некоторых белков, главным образом внутренней мембраны органеллы. Последовательность аминокислот большинства белков митохондрии закодирована в ДНК хромосом клеточного ядра и образуется вне органеллы в цитоплазме. Главная функция митохондрий состоит в извлечении из органических веществ энергии путем их окисления и накоплении энергии в биологически утилизируемой форме в молекулах аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В осуществлении энергетической функции участвуют все структурные компоненты митохондрии, но ведущая роль принадлежит внутренней мембране. В ней размещены комплексы ферментов транспорта электронов (дыхательная цепь), дегидрогеназы, катализирующие окисление субстратов дыхания, ферменты, сопрягающие процесс транспорта элек-

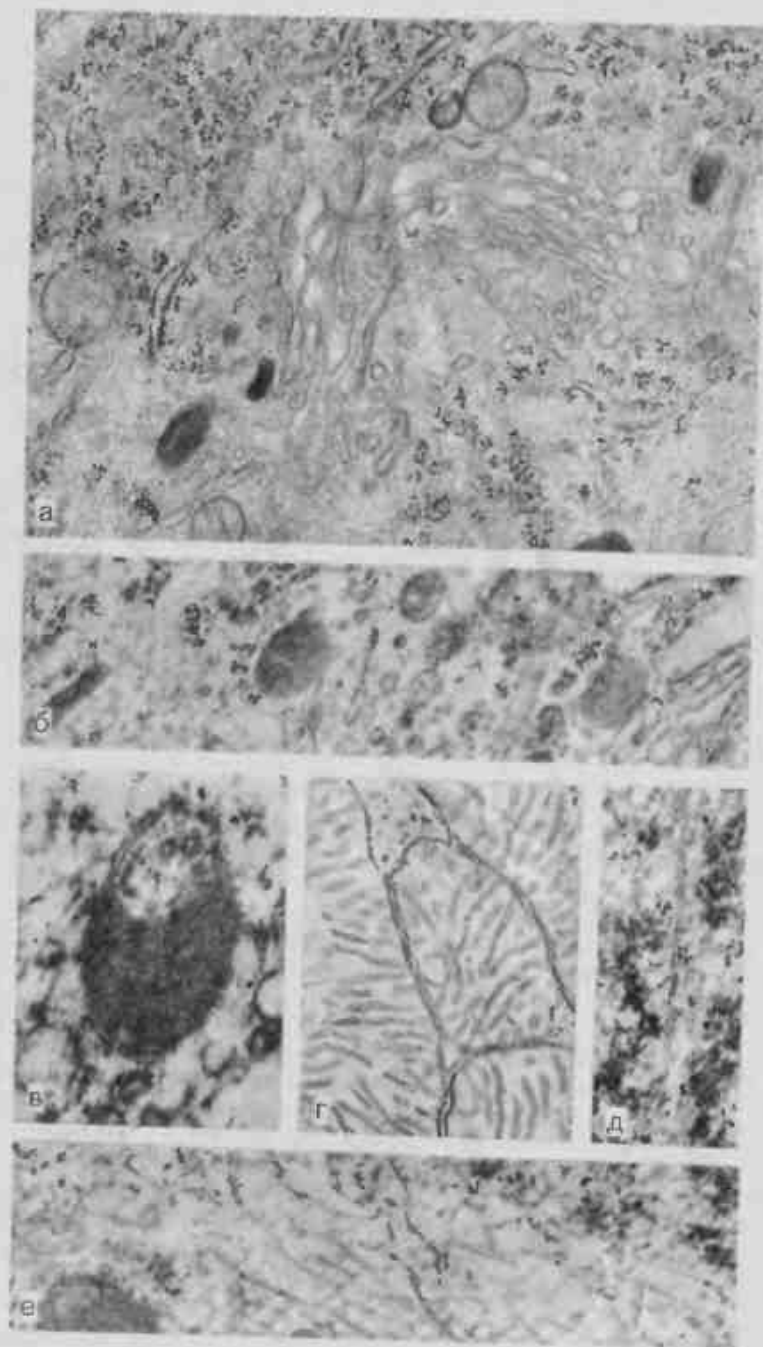


Рис. 6. Общеклеточные органеллы. Объяснение в тексте

тронов, сопровождающийся выделением энергии, с процессом синтеза АТФ. Побочными функциями митохондрий являются синтез стероидных гормонов, некоторых аминокислот (глутаминовой).

Лизосомы (рис. 6, б) представляют собой пузырьки диаметром до 2 мкм, которые содержат набор ферментов кислых гидролаз, катализирующих гидролитическое (в водной среде) расщепление нуклеиновых кислот, белков, жиров, углеводов. Они имеют оболочку из одной мембраны, покрытой иногда снаружи волокнистым слоем белка. Функция лизосом — внутриклеточное переваривание различных химических соединений и структур. Первичными лизосомами называют неактивные органеллы, вторичными — органеллы, в которых происходит процесс переваривания. Вторичные лизосомы образуются из первичных. Они подразделяются на гетеролизосомы (фаголизосомы) и аутолизосомы (цитоллизосомы) (рис. 6, в). В первых переваривается материал, поступающий в клетку извне путем пиноцитоза или фагоцитоза, во вторых разрушаются собственные структуры клетки. Вторичные лизосомы, в которых процесс переваривания завершен, называют остаточными тельцами. В них отсутствуют гидролазы и содержится непереваженный материал.

Сборную группу органелл составляют **микротельца**. Это ограниченные одной мембраной пузырьки диаметром 0,1—1,5 мкм с мелкозернистым матриксом и нередко кристаллоидными или аморфными белковыми включениями. К этой группе относятся пероксисомы. Они содержат ферменты оксидазы, катализирующие образование перекиси водорода, которая затем разрушается под действием фермента пероксидазы. Эти реакции используются в различных метаболических циклах, например в обмене мочевой кислоты в клетках печени и почек.

К органеллам общего значения относятся некоторые постоянные структуры цитоплазмы, лишенные мембран. **Микротрубочки** (рис. 6, д) — трубчатые образования различной длины диаметром 24 нм, которые обнаруживаются в свободном состоянии в цитоплазме или как структурные элементы центриолей, митотического веретена, жгутиков и ресничек. Свободные микротрубочки и микротрубочки жгутиков, ресничек и центриолей имеют разную устойчивость к разрушающим воздействиям. В свободном состоянии микротрубочки выполняют опорную функцию, определяют направления перемещения внутри клетки пузырьков и других структур. **Микрофиламенты** (рис. 6, е) называют длинные, тонкие образования, обнаруживаемые по всей цитоплазме, но нередко концентрирующиеся под плазмолеммой и вблизи ядерной оболочки. По-видимому, существует несколько разных классов микрофиламентов. Микрофиламенты из сократительного белка актина обуславливают ток цитоплазмы, например в растительных клетках вокруг центральной вакуоли, внутриклеточные перемещения пузырьков, хлоропластов, ядер, амебное движение, деление клеточных тел перетяжкой.

Для животных клеток, делящихся митозом, части клеток растений, грибов и водорослей характерен **клеточный центр**, важным элементом которого являются центриоли. Центриоль имеет вид полого

цилиндра диаметром около 150 нм и длиной 300—500 нм. Ее стенка образована 27 микротрубочками, сгруппированными в 9 триплетов. В функцию центриол входит образование нитей митотического веретена. Они поляризуют процесс деления клетки, обеспечивая закономерное расхождение хроматид (дочерних хромосом) в анафазе митоза.

Жизнедеятельность клетки как единицы биологической активности обеспечивается совокупностью взаимосвязанных, приуроченных к определенным внутриклеточным структурам, упорядоченных во времени и пространстве метаболических процессов. Эти процессы образуют три потока — информации, энергии и вещества.

3.1.1. Поток информации

Благодаря наличию потока информации клетка, используя многовековой эволюционный опыт предков, создает организацию, соответствующую критериям живого, сохраняет и поддерживает эту организацию во времени, несмотря на меняющиеся условия внешней среды, передает ее в ряду поколений. В потоке информации участвуют ядро (ДНК, хромосом), макромолекулы, переносящие информацию в цитоплазму (иРНК), цитоплазматический аппарат транскрипции (рибосомы, тРНК, ферменты активации аминокислот). На завершающем этапе этого потока полипептиды, синтезированные на полисомах, приобретают третичную и четвертичную структуру и используются в качестве катализаторов или структурных блоков (рис. 7). Кроме ядерного генома, основного по объему заключенной информации, в эукариотических клетках функционируют также геномы митохондрий, а в зеленых растениях и хлоропластов.

Из приведенной схемы видно, что в рассматриваемом потоке происходит перенос информации с ДНК на белок. Что представляют собой коды, с помощью которых записана информация в ДНК и белке? Каков механизм перекодирования?

Кодирование заключается в записи определенных сведений при помощи специальных символов с целью придать информации компактность, обеспечить ее использование неоднократно и по частям, создать удобства при транспортировке. Типичный пример кодирования — фиксация человеческой мысли в виде письменного текста. В процессе кодирования путем сочетаний символов составляют кодовые группы, служащие для обозначения существенного элемента информации. Весь объем сообщения представлен определенной последовательностью кодовых групп. Совокупность символов составляет алфавит, а совокупность кодовых групп словарь кода.

Символами кода ДНК служат дезоксирибонуклеотиды, различающиеся по азотистому основанию (адениловое, гуаниловое, тимидиловое, цитидиловое), поэтому алфавит четырехбуквенный. Кодовой группой служит кодон — участок молекулы ДНК, состоящий из трех нуклеотидов. Это делает код триплетным. Информация записывается в линейном порядке по длине молекулы ДНК в виде последовательности кодонов. Код ДНК неперекрывающийся, так как каждый нуклеотид

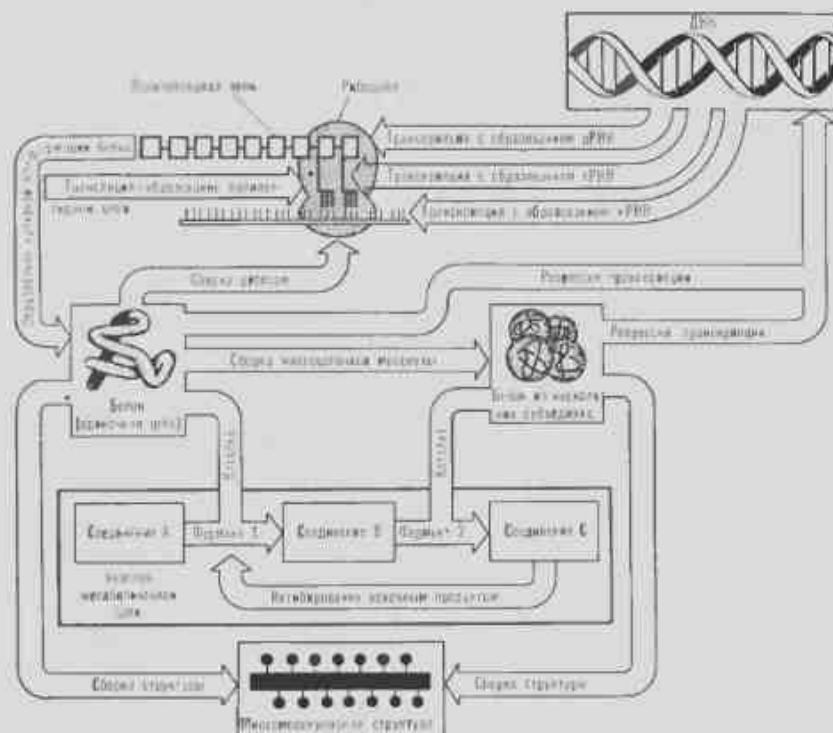


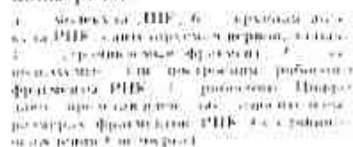
Рис. 7. Поток биологической информации в клетке.

входит в один кодон. Он не имеет запятых и в пределах блока информации, соответствующего, например, одному полипептиду, кодоны следуют друг за другом без перерывов.

Символом кода белка служат аминокислоты. Они же соответствуют и кодовым группам. Информация также записывается в линейном порядке по длине молекулы полипептида в виде последовательности аминокислот.

Сопоставление участка молекулы ДНК как начального пункта и отвечающего ему по содержанию полипептида как завершающего пункта потока информации указывает на коллинеарность кодов ДНК и белка: кодоны следуют в том же порядке, что и остатки аминокислот, кодируемых ими.

Положение конкретного аминокислотного остатка в молекуле полипептида может быть обозначено в ДНК при помощи одного из нескольких кодонов-синонимов, что свидетельствует о вырожденности кода ДНК. Указанное свойство вытекает из соотношения объемов словарей кодов ДНК и белка. Сочетанием по три из четырех возможных дезоксирибонуклеотидов образуются 64 различных кодона, тогда как в состав белка входит 20 аминокислот. Вырожденность кода ДНК носит регулярный характер: большая часть



Особенность транскрипции с ядерной ДНК эукариотической клетки заключается в образовании первоначально большого количества РНК, чем то, которое затем примет в синтезе полипептидов непосредственное участие. Избыточная РНК, природа и функции которой не ясны, разрушается в ходе преобразования (процессинга) РНК (рис. 8) перед транспортом ее из ядра в цитоплазму.

Таблица 2. Генетический код, универсальный для всех организмов

И р а з о ж а н и е — Подчеркнутые подходы/тезисная работа

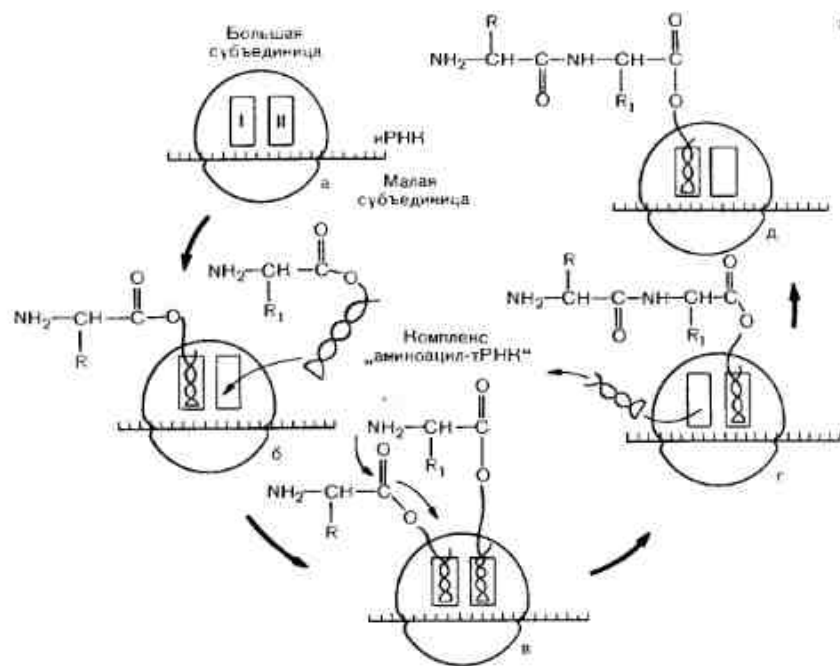


Рис. 9. Рибосомний цикл синтезу білка. Пояснення в тексті.

Збірка молекул поліпептида відбувається на рибосомі, яка забезпечує потрібне розташування учасників процесу трансляції: иРНК, комплексів «аміноацил-тРНК» і «тРНК-строючий поліпептид». Представлення про функції рибосом дає рибосомний цикл синтезу білка (рис. 9).

Функціонуюча рибосома складається з великої і малої суб'єдинці і молекули иРНК (а). В одному з двох її активних учасків — пептидальному (I) відбувається нарощування поліпептида, а в другому — аміноацильному (II) прикріплюються тРНК з активованими амінокислотами. Комплекс «аміноацил-тРНК», що прибув першим, ініціює читання і займає місце I (б). В участку II фіксується друга аналогічна комплекс, що відповідає першому смислому коду иРНК (в). Після утворення між амінокислотами пептидної зв'язі тРНК участку I звільняється (г). На її місце в вигляді комплексу з двома амінокислотними залишками переміщується тРНК, що займає місце II (д). До участку II приєднується наступний комплекс «аміноацил-тРНК», що відповідає наступному смислому коду иРНК. Описаний цикл повторюється, поки не буде досягнуто термінуючий код иРНК (УАА, УАГ або УГА), по відношенню до якого тРНК не існує. На цій стадії рибосома розпадається на суб'єдинці з звільненням иРНК і поліпептида.

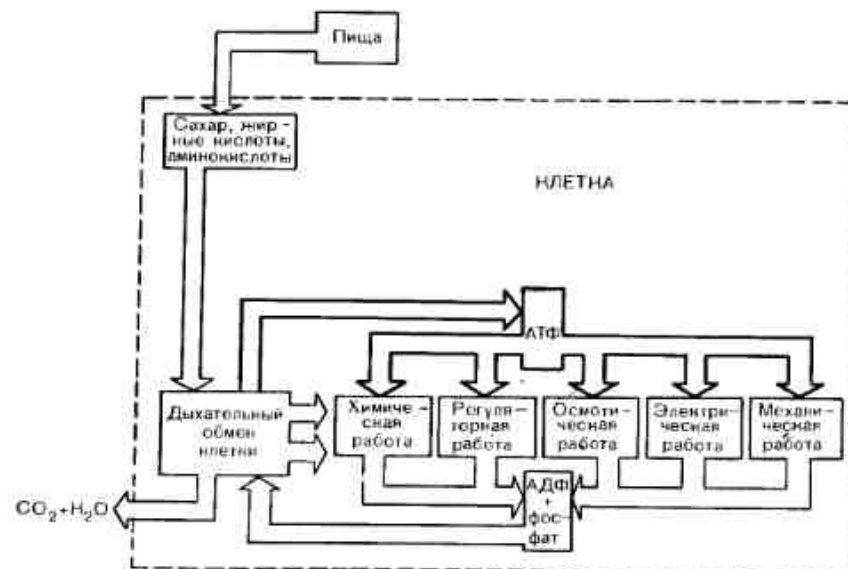


Рис. 10. Потік енергії в клітці.

3.1.2. Потік енергії

Потік енергії у представників різних груп організмів представлений внутріклеточними механізмами енергозабезпечення — броженням, фото- або хемосинтезом, диханням.

Центральна роль в біоенергетиці кліток тварин належить дихальному обміну. Він включає реакції розщеплення низькокалорійного органічного «топлива» в вигляді глюкози, жирних кислот, амінокислот і використання виділеної енергії для синтезу висококалорійного клітинного «топлива» в вигляді АТФ. АТФ і інші сполучення, багаті енергією в біологічній утилізованій формі, називаються макроергетичними. Енергія АТФ, безпосередньо або бувши перенесеною на інші макроергетичні сполучення, наприклад креатинфосфат, що використовується в м'язах, в різних процесах перетворюється в той чи інший вид роботи — хімічну (синтез), осмотичну (підтримання градієнтів речовин), електричну, механічну, регуляторну. Представлення про потік енергії в тваринній клітці дає рис. 10.

Серед органелл такої клітки особливе місце в дихальному обміні належить мітохондріям, з внутрішньої мембрани яких пов'язані ферменти дихальної ланки, а також матриксу цитоплазми, в якій протікає процес безкислородного розщеплення глюкози — анаеробний гліколіз. З перетворювачів енергії хімічних зв'язей АТФ в роботу найбільш вивчена механохімічна система поперечнополосатих м'язів. Вона складається з скоротливих білків і фермента, що розщеплює макроергетичні сполучення з звільненням енергії.



Рис. 11. Взаимосвязь внутриклеточного обмена белков, жиров и углеводов через цикл Кребса.

гию, но и снабжают клетку строительными блоками для синтеза разнообразных молекул. Ими служат многие продукты расщепления пищевых веществ. Особая роль в этом принадлежит центральному звену дыхательного обмена — циклу Кребса, осуществляемому в митохондриях. Через этот цикл проходит путь углеродных атомов (углеродных скелетов) большинства соединений, служащих промежуточными продуктами синтеза химических компонентов клетки, а также переключение метаболизма клетки с одного преобладающего пути на другой, например, с углеводного на жировой. Таким образом, дыхательный обмен одновременно составляет ведущее звено потока веществ, объединяющего метаболические пути расщепления и синтеза углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот (рис. 11).

3.1.4. Другие внутриклеточные механизмы

Потоки информации, энергии и вещества осуществляются непрерывно и составляют необходимое условие существования клетки как живой системы.

Кроме структур и процессов, прямо включенных в названные потоки, в клетке функционируют механизмы, которые, хотя и могут быть названы дополнительными, так же являются жизненно необходимыми. Так, лизосомы, воздействуя ферментами на пиноцитированный или аутофагированный материал, обеспечивают гидролитическое расщепление макромолекул до низкомолекулярных соединений. Они же разрушают структуры, утратившие свое функциональное значение. Пероксисомы ликвидируют возникающие в клетке перекиси, токсичные для живой протоплазмы. Организация внутриклеточных транспортных потоков обуславливается активностью микротрубочек и микрофибрилл.

Особенностью потока энергии растительной клетки служит фотосинтез — механизм преобразования энергии солнечного света в энергию химических связей органических веществ.

Механизмы энергообеспечения клетки высокоэффективны. Коэффициенты полезного действия хлоропласта достигают 25%, а митохондрии — 45—60%, существенно превосходя аналогичный показатель паровой машины (8%) или двигателя внутреннего сгорания (17%).

3.1.3. Поток вещества

Реакции дыхательного обмена не только поставляют энергию, но и снабжают клетку строительными блоками для синтеза разнообразных молекул.

3.1.5. Клетка как целостность.

Коллоидная система протоплазмы

Принципы структурно-функциональной организации клетки, изложенные выше, в основном сформулированы по результатам применения в биологических исследованиях редуccionистского подхода. Однако, взаимодействуя с окружающей средой и отвечая на регуляторные стимулы, клетка ведет себя как целостность. Об этом свидетельствует стереотипность реакций разных видов клеток на действие разнообразных по природе раздражителей, вызывающих переход клетки в возбужденное состояние¹.

Важная роль в функциональном объединении структурных компонентов и компарментов клетки принадлежит свойствам живой протоплазмы². В целом ее принято рассматривать как особую полифазную коллоидную систему. От банальных коллоидных систем биокolloид отличается сложностью дисперсной фазы, основу которой составляют макромолекулы, присутствующие в составе плотных, микроскопически видимых структур (органелл) или в диспергированном состоянии, близком к растворам или рыхлым сетевидным структурам типа гелей. Будучи коллоидным раствором в физико-химическом смысле, биокolloид благодаря наличию липидов и крупных частиц проявляет одновременно свойства эмульсии и суспензии. На обширных поверхностях макромолекул адсорбируются разнообразные примеси, что вызывает изменение агрегатного состояния протоплазмы. При этом совершается работа, в результате которой осуществляются различные внутриклеточные превращения — сборка мембран или микротрубочек из субъединиц, выброс из клетки секрета, изменение конфигурации белковых молекул, приводящее к торможению или усилению ферментативной активности. Особенностью биокolloида является также то, что в физиологических условиях переходы протоплазмы из одного агрегатного состояния в другое обратимы благодаря наличию особого ферментативного механизма. Свойства биокolloида обеспечивают клетке способность при наличии энергии в ответ на действие стимулов многократно совершать работу.

Представления о биокolloиде соответствуют интегративному подходу в анализе клетки и рисуют ее в виде сгустка живого вещества, своеобразной упорядоченной совокупности молекул, макромолекул и надмолекулярных комплексов, объединяемых в единое целое возможностью взаимопереходов.

3.2. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СУЩЕСТВОВАНИЯ КЛЕТКИ ВО ВРЕМЕНИ

Закономерные изменения структурно-функциональных характеристик клетки во времени составляют содержание ее жизненного цикла (клеточного цикла). Клеточный цикл — это период существо-

¹ Под клеточным возбуждением понимают обратимые изменения протоплазмы, служащие пусковым механизмом и основой той или иной клеточной деятельности.

² Протоплазма — содержимое живой клетки, включающее ее ядро и цитоплазму.

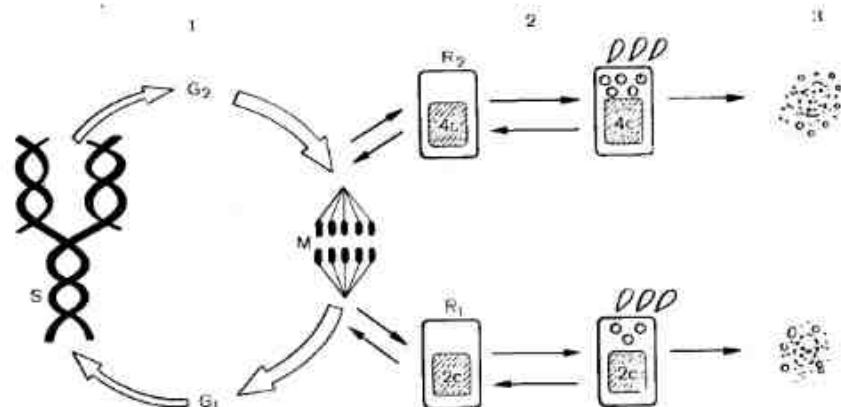


Рис. 12. Жизненный цикл клетки многоклеточного организма. М — митоз; G₁ — пресинтетический период, G₂ — постсинтетический период; S — синтетический период; R₁ и R₂ — периоды покоя клеточного цикла; 1 — митотический цикл; 2 — переход клетки в дифференцированное состояние; 3 — гибель клетки. 2c — количество ДНК в диплоидном наборе хромосом; 4c — удвоенное количество ДНК.

вания клетки от момента ее образования путем деления материнской клетки до собственного деления или смерти.

Обязательным компонентом клеточного цикла является митотический (пролиферативный) цикл — комплекс взаимосвязанных и детерминированных хронологически событий, происходящих в процессе подготовки клетки к делению и на протяжении самого деления. Кроме того, в жизненный цикл включается период выполнения клеткой многоклеточного организма специальных функций, а также периоды покоя. В периоды покоя ближайшая судьба клетки неопределенна: она может либо начать подготовку к митозу, либо стать на путь специализации (рис. 12).

Морфология и фазы процесса разделения ядерного вещества материнской клетки между дочерними (собственно митоз) известны со второй половины прошлого столетия (И. Д. Чистяков, В. Флемминг, Э. Страсбургер). Представления о митотическом цикле оформились после 1953 г., когда было установлено, что предмитотический синтез ДНК происходит в интерфазе и отделен во времени от начала и окончания митоза. В митотическом цикле выделены четыре периода — митоз (M), а также постмитотический (G₁), синтетический (S) и предмитотический (G₂) периоды интерфазы. Продолжительность митотического цикла для большинства клеток составляет от 10 до 50 ч. Длительность цикла регулируется путем изменения продолжительности всех его периодов. У млекопитающих длительность M составляет 1—1,5 ч, G₂ — 2—5 ч, S — 6—10 ч.

Биологическое значение митотического цикла состоит в том, что он обеспечивает преемственность хромосом в ряду клеточных поколений, образование клеток, равноценных по объему и содержанию наслед-

ственной информации. Таким образом цикл служит универсальным механизмом воспроизведения клеточной организации эукариотического типа.

Главные события митотического цикла заключаются в следующем: 1) редупликация (самоудвоение) наследственного материала материнской клетки; 2) равномерное распределение этого материала между дочерними клетками. При этом закономерно изменяются химическая и морфологическая организация хромосом — ядерных структур, в которых сосредоточено более 90% наследственного материала эукариотической клетки.

3.2.1. Химическая и структурная организация хромосом

Хромосомы во взаимодействии с внехромосомными механизмами обеспечивают: 1) хранение наследственной информации; 2) использование этой информации для создания и поддержания клеточной организации; 3) регуляцию считывания наследственной информации; 4) самоудвоение генетического материала; 5) передачу его от материнской клетки дочерним.

Главные химические компоненты хромосом представлены ДНК, основными (гистоновые) и кислыми (негистоновые) белками, на долю которых приходится соответственно 40% и около 20%. В хромосомах содержатся РНК, липиды, полисахариды, ионы металлов.

В молекулах ДНК закодирована наследственная информация, что делает их ведущим функциональным компонентом хромосом. ДНК эукариотических клеток представлена следующими фракциями: ① уникальные нуклеотидные последовательности; ② повторы определенной последовательности (от 10² до 10⁴—10⁵ копий); ③ повторы (10⁴—10⁶ копий). Уникальные последовательности присутствуют в гаплоидном наборе в единственном экземпляре и образуют активно транскрибируемую часть наследственного материала, т. е. основную массу структурных, и регуляторных генов. К фракции со средним числом повторов относятся некоторые структурные гены, например кодирующие последовательность аминокислот в молекулах гистонов или нуклеотидов в рРНК и тРНК. По расчетам в клетке человека находится не менее 450 генов рРНК. Наличие повторов повышает количество единиц транскрипции определенной информации и, возможно, служит фактором защиты генов, жизненно важных для всех клеток, против мутаций. В эту же группу входит и часть регуляторных генов. Фракция многократно повторяющихся последовательностей образована нетранскрибируемой сателлитной (спутничной) ДНК. Роль ее в физиологии наследственного материала неизвестна. Она, возможно, выполняет функцию спейсеров, т. е. фрагментов, разделяющих структурные и регуляторные гены, или обуславливает взаимоузнавание гомологичных хромосом. В ДНК хромосом человека, по ориентировочным данным, уникальные последовательности составляют более 56%, многократно повторяющиеся — 12%, среднеповторяющиеся — 8%.

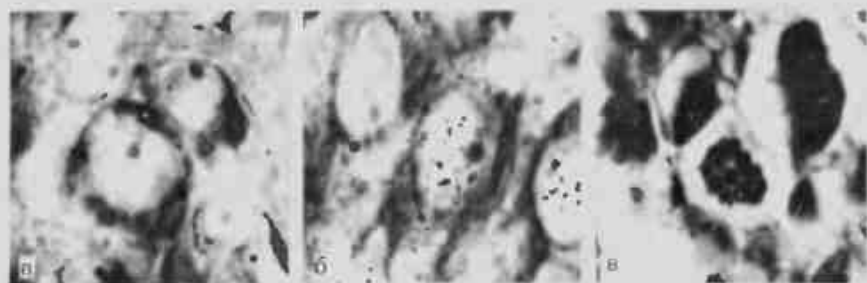


Рис. 13. Интерфазная и митотическая формы структурной организации хромосом.

а — хроматин в интерфазных ядрах, б — включение в ядро радиоактивно проработанного гистона ДНК в синтетическом ядре перед митотическим делением, в — клетки в метафазе митоза.

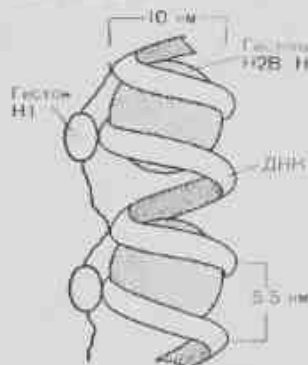


Рис. 14. Нуклеосомная организация элементарной нити хромосомы.

Гистоны как уже говорилось, представлены пятью главными фракциями и выполняют структурную и регуляторную роль. Число фракций негистоновых белков превышает 100. Среди них ферменты синтеза и процессинга РНК, редупликации и репарации ДНК. Кислые белки хромосом выполняют также структурную и регуляторную роль. РНК хромосом представлена отчасти продуктами транскрипции, еще не покинувшими место синтеза. Некоторым фракциям свойственна регуляторная функция. Регуляторная функция компонентов хромосом заключается в «запрещении» или «разрешении» считывания информации с молекулы ДНК.

Осуществление хромосомой отдельных функций приурочено к фазам и периодам митотического цикла и сопровождается изменением ее морфологии. Различают митотическую и интерфазную формы структурной организации хромосом, взаимопереходящие друг в друга в митотическом цикле. Первая свойственна периоду митоза, когда под микроскопом хромосомы видны как отдельные интенсивно окрашенные, плотные тельца. Вторая соответствует хроматину ядер интерфазных клеток, который виден под микроскопом как совокупность более или менее рыхло расположенных нитечатых образований и глыбок (рис. 13).

Элементарной структурой хромосомы, различимой с помощью электронного микроскопа, является нить диаметром 10—13 нм¹, представляющая собой комплекс ДНК и гистоновых белков (нуклеоги-

стон). Толщина нити зависит от располагающихся по ее длине телец — нуклеосом. Диаметр межинуклеосомных участков менее 1,5 нм, что совпадает с толщиной биоспирали ДНК (рис. 14). Ядра телец образованы 8-ю молекулами гистонов 4-х разных типов — Н2а, Н2б, Н3 и Н4. Они служат основой, на которую «накручены» фрагменты ДНК длиной примерно в 200 пар нуклеотидов. Гистон Н1 «сшивает» витки ДНК. Функциональное значение нуклеосом неясно. Есть данные, что транскрибируемые фрагменты ДНК, кодирующие рРНК, не имеют нуклеосомной структуры. В отношении других генов есть указания, что при транскрипции нуклеосомная структура утрачивается. Закручивание молекул ДНК на гистоновые тельца уменьшает длину биоспирали ДНК в 7 раз, т. е. служит целям упаковки наследственного материала.

Данные микроскопического и электронно-микроскопического изучения хроматина и митотических хромосом дают следующую схему структурной организации хромосомы. Биоспираль ДНК диаметром 1,5 нм в результате скручивания и присоединения белка преобразуется в нуклеогистоновый комплекс с нуклеосомной структурой. Он имеет вид нити диаметром 10—13 нм. При дальнейшем скручивании и присоединении белков возникает нить диаметром 20—25 нм. Она обнаруживается с помощью электронного микроскопа как в интерфазных, так и в митотических хромосомах. В результате дальнейшего скручивания этой нити, происходящего многократно и дополняемого складыванием, образуются митотические хромосомы. Эта схема носит предварительный характер, она объединяет области интереса цитогенетика медико-генетической консультации (микроморфология митотических хромосом) и специалиста по функциональной организации хромосомы на ультраструктурном и молекулярном уровнях.

Реорганизация нити нуклеогистона с образованием более компактной структуры называется спирализацией (конденсацией), процесс, обратный описанному, — деспирализацией (деконденсацией). Благодаря спирализации достигается плотная упаковка наследственного материала, что важно при перемещениях хромосом в процессе митоза. О плотности упаковки свидетельствуют следующие цифры. Ядро соматической диплоидной клетки человека содержит около 6 пг ДНК, что соответствует нити нуклеогистона длиной почти 2 м. Совокупная же длина всех хромосом клетки человека в метафазе митоза равна 150 мкм. Биоспираль из 100 г ДНК человека, если ее вытянуть в одну нить, покроет расстояние $2,5 \times 10^{10}$ км, что более чем в 100 раз превосходит расстояние от Земли до Солнца.

Изложенные сведения об укладке нити нуклеогистона согласуются с генетическими представлениями о непрерывности и линейности расположения генов по длине хромосом. Они соответствуют допущению, что каждая хромосома содержит одну двойную спираль ДНК. В особых, так называемых политенных хромосомах клеток насекомых одновременно присутствует несколько двойных спиралей ДНК. Так как они уложены «бок в бок», такая конструкция совместима с принципом линейного и непрерывного размещения генов.

Для изучения кариотипа особое значение имеют митотические

¹ 1 нм = 10^{-9} мкм = 10^{-6} мм.

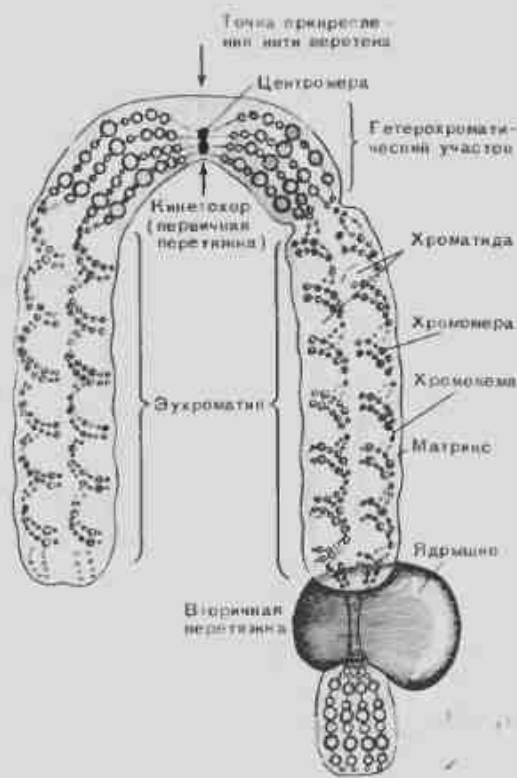


Рис. 15. Метафазная хромосома.

являются хромосомы 1 и 3 пар, X-хромосома, субметацентрическими 2, 6—12, 16—20 пары, акроцентрическими и субacroцентрическими — 4—5, 13—15, 21—22 пары и Y-хромосома. При использовании некоторых методов приготовления препаратов в хромосомах видны полухроматиды, однако вопрос об их присутствии в клетке нельзя считать решенным. Возможно они являются результатом воздействия на вещество хромосомы материала, используемого для приготовления препарата. Некоторые хромосомы имеют вторичные перетяжки. Они возникают в участках неполной конденсации хроматина, например, в околоцентромерных участках длинного плеча 1, 9 и 16 хромосом человека. Вторичные перетяжки отделяют концевые участки коротких плеч 13—15, 21—22 хромосом человека в виде спутников. В области вторичных перетяжек некоторых хромосом располагаются ядрышковые организаторы. Они содержат гены, кодирующие рРНК, и служат местом образования ядрышка. Описанные структурные особенности используют для идентификации хромосом.

Хотя для интерфазных хромосом в целом свойственно деспирализованное состояние, степень спирализации отдельных фрагментов

метафазные хромосомы (рис. 15). Они образованы двумя хроматидами. Последние являются дочерними хромосомами, которые в процессе митоза разойдутся в дочерние клетки. Хроматиды соединены в области первичной перетяжки (центромеры, кинетохора), к которой прикрепляются нити веретена деления. Фрагменты, на которые первичная перетяжка делит хромосому, называются плечами, а концы хромосомы — теломерами. В зависимости от положения первичной перетяжки различают метацентрические (равноплечие), субметацентрические (умеренно неравноплечие), acroцентрические и субacroцентрические (выраженно неравноплечие) хромосомы. У человека метацентрическими

варьирует. Выделяют эухроматин, структурный гетерохроматин и факультативный гетерохроматин. Эухроматин образован участками хромосом, которые деспирализуются в конце митоза. В интерфазных ядрах — это слабо окрашивающиеся нитчатые структуры. В области эухроматина располагаются структурные гены. Структурный гетерохроматин отличается высокоспирализованным состоянием, которое сохраняется на протяжении всего митотического цикла. Он занимает постоянные участки, сходные в гомологических хромосомах. Обычно это фрагменты, прилегающие к области центромеры, а также расположенные на свободных концах (теломерах) хромосом. Этот вид гетерохроматина структурных генов, по-видимому, не содержит и функция его не ясна. В каждой хромосоме свой порядок расположения эу- и гетерохроматиновых участков. Это используется для идентификации отдельных хромосом в цитогенетических исследованиях человека. Факультативный гетерохроматин образуется при спирализации одной из двух гомологических хромосом. Типичный пример — генетически неактивная X-хромосома соматических клеток женских особей млекопитающих и человека (тельца полового хроматина). Функциональная роль факультативной гетерохроматизации заключается в компенсации (снижении) дозы определенных генов.

3.2.2 Изменения наследственного материала в митотическом цикле

судя
снимки
фотос.

По двум главным событиям митотического цикла в нем выделяют репродуктивную и разделительную фазы, соответствующие интерфазе и митозу классической цитологии.

В начальный отрезок интерфазы — в постмитотический (пресинтетический или G₁) период, вслед за митозом восстанавливаются черты организации интерфазной клетки, завершается формирование ядрышка. Из цитоплазмы в ядро поступает значительное (до 90%) количество белка. В цитоплазме, параллельно реорганизации ультраструктуры, интенсифицируется синтез белка, что способствует увеличению массы клетки. Если дочерней клетке предстоит вступить в митотический цикл, синтезы приобретают направленный характер: образуется запас предшественников ДНК, ферменты, катализирующие реакцию редупликации, синтезируется белок, включающий эту реакцию. Таким образом, осуществляются процессы подготовки следующего периода интерфазы — синтетического.

В синтетическом или S-периоде удваивается количество наследственного материала клетки. За малыми исключениями редупликация¹ ДНК осуществляется полуконсервативным способом. Он заключается в расхождении биспирали ДНК на 2 молекулы с последующим синтезом возле каждой из них комплементарной молекулы. В результате возникают 2 идентичные биспирали. Молекулы ДНК, комплементарные материнским, образуются фрагментами по длине хромосо-

¹ Иногда удвоение ДНК обозначают термином репликация, оставляя термин редупликация для обозначения удвоения хромосом.

мы, асинхронно в разных участках одной хромосомы, а также в разных хромосомах. Такие фрагменты составляют единицы репликации или репликоны. Затем фрагменты новообразованной ДНК «сшиваются» в одну макромолекулу. В клетке млекопитающего содержится более 20 000 репликонов, причем количество их меняется в онтогенезе. Участки хромосом, в которых начинается синтез ДНК, называют точками инициации. Возможно ими являются точки прикрепления интерфазных хромосом к внутренней мембране ядерной оболочки. Можно думать, что ДНК отдельных фракций, о которых речь шла выше, редулируется в строго определенной части S-периода, например большая часть генов рРНК удваивает ДНК в начале его. Редулирование запускается поступающим в ядро из цитоплазмы сигналом, природа которого не выяснена. Синтезу ДНК в репликоне предшествует синтез РНК. Скорость редулирования составляет 0,2—2 мкм/мин. Она возрастает к концу синтетического периода. В клетке, прошедшей S-период интерфазы, хромосомы содержат удвоенное количество наследственного материала. Наряду с ДНК в синтетическом периоде интенсивно образуется РНК и белок, а количество гистонов точно удваивается. Около 10% ДНК животной клетки находится в митохондриях. Незначительная часть митохондриальной ДНК редулируется в синтетическом, тогда как основная — в постсинтетическом периоде интерфазы.

Отрезок времени от окончания синтетического периода до начала митоза занимает предмитотический (постсинтетический) или G_2 -период интерфазы. Он характеризуется интенсивным синтезом РНК и особенно белка. В итоге завершается удвоение массы цитоплазмы по сравнению с началом интерфазы, что необходимо для перехода клетки в период митоза. Часть образуемых белков (тубулины) используется в дальнейшем для построения микротрубочек веретена деления. Синтетический и предмитотический (постсинтетический) периоды связаны с митозом непосредственно. Это позволяет выделить их в особый период интерфазы — препрофазу.

Митоз делят на 4 фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

Наряду с реорганизацией морфологии и упорядоченными перемещениями хромосом обязательным для разделительной фазы цикла является построение митотического аппарата. Он состоит из системы микротрубочек, которые образуют ахроматиновое веретено или веретено деления, и структур, поляризующих митоз¹. В клетках млекопитающих и человека роль поляризующих структур выполняют центриоли.

Митотический аппарат обеспечивает направленное перемещение дочерних хромосом в анафазе. Для этого необходим контакт микротрубочек со специализированными участками хромосом — центромерами (кинетохорами). При разрушении центромер в эксперименте расхождения хромосом к полюсам клетки не происходит. Природа сил, обеспечивающих расхождение, не известна. Предположительно в основе функционирования митотического аппарата лежит

механохимическая система, аналогичная обнаруженной в поперечнополосатой мышце. Она включает сократимые белки и фермент, катализирующий расщепление АТФ для обеспечения процесса энергией.

Данные генетики и цитологии указывают на сохранение структурной индивидуальности хромосом в клеточном цикле. Есть свидетельства в пользу упорядоченного размещения хромосом в объеме интерфазного ядра. Особенности взаиморасположения хромосом могут иметь функциональное значение. Так, пространственная близость в клетках человека хромосом 13, 14, 15, 21 и 22 пар, содержащих гены рРНК, объясняется, по-видимому, их участием в формировании ядрышка и образования рибосом. Есть указания на то, что в клетках разных типов расположение хромосом неодинаково.

На основе митотического цикла возник ряд механизмов, с помощью которых в том или ином органе количество наследственного материала может быть увеличено при сохранении постоянства числа клеток. Так, удвоение ДНК иногда не сопровождается разделением цитоплазмы. Поскольку механизм такого удвоения идентичен механизму редуликации ДНК в митотическом цикле и оно сопровождается кратным увеличением числа хромосом, это явление получило название эндомитоза. С генетической точки зрения результат эндомитоза следует рассматривать как геномную соматическую мутацию, о чем будет сказано ниже. Политения заключается в увеличении содержания ДНК в отдельных хромосомах при сохранении их диплоидного числа. И эндомитоз, и политения приводят к образованию полиплоидных клеток, отличающихся кратным увеличением объема наследственного материала. Таким образом, в таких клетках в отличие от диплоидных гены повторены более чем 2 раза. Пропорционально увеличению генов увеличивается масса клеток, что, в свою очередь, повышает функциональные возможности органа.

Наряду с непрямым делением или митозом существует прямое деление клеток — амитоз. Последний заключается в разделении ядра путем перетяжки без сложной перестройки наследственного материала в виде конденсации хромосом и их точного распределения между дочерними клетками с помощью митотического аппарата. Предполагают, хотя это строго не доказано, что вслед за ядром делится цитоплазма. Обычно амитоз рассматривают как неполноценное деление, происходящее вследствие отсутствия механизма закономерного и точного разделения ДНК. Измерения показали, что на двудерной стадии предполагаемого амитотического деления ядра содержат, как правило, равное и кратное гаплоидному набору хромосом количество ДНК. Это снимает вопрос об их генетической неравнозначности. Исследование с помощью современных методов показало, что все двудерные клетки в печени мелких грызунов появляются в результате незавершенного митоза. Бытовавшая ранее точка зрения, согласно которой двудерные печеночные клетки образуются вследствие амитотической перешнуровки ядер, не подтверждается. Применение современных методов исследования в отношении клеток других органов и тканей даст ответ, существуют ли митоз и амитоз как 2 самостоятельных способа клеточного размножения.

¹ Ряд авторов включают в митотический аппарат также хромосомы.

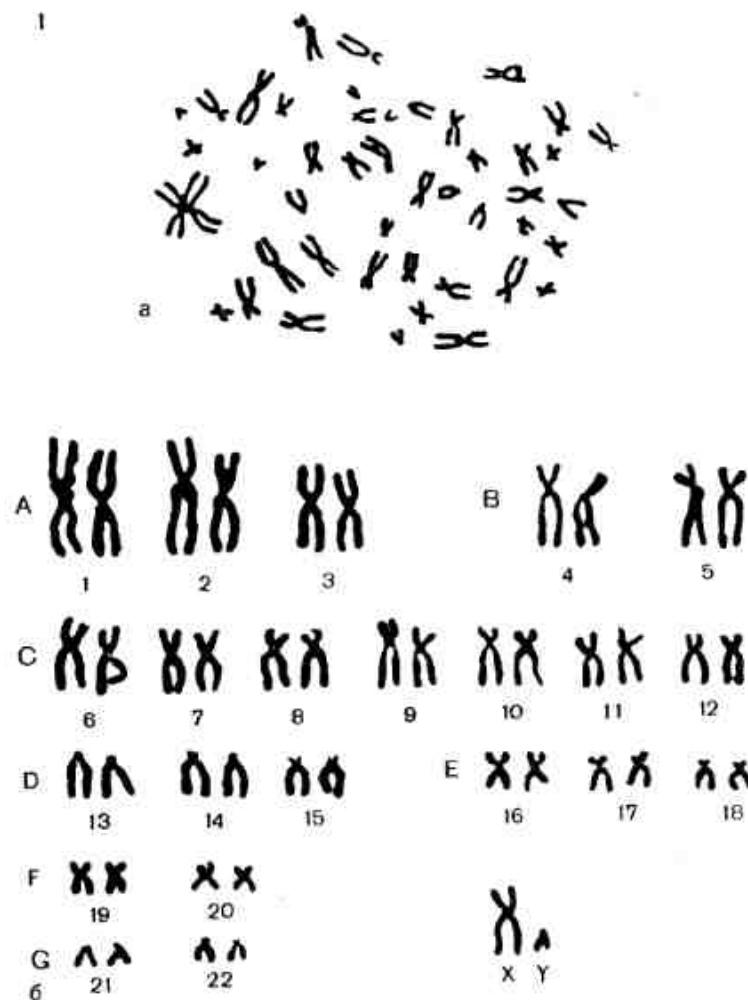


Рис. 16. Хромосомные наборы мужчины (I) и женщины (II) согласно денверской классификации.

а — метафазная пластинка, б — кариотип, в — идиограмма; А—Г: группы аутосом; X, Y — половые хромосомы; 1—22: отдельные аутосомы. Метацентрическая (а, 1), субметацентрическая (а, 4—5), акроцентрическая (а, 21—22) хромосомы.

3.3. ПОНЯТИЕ О КАРИОТИПЕ

Исследованиями цитологов установлен факт специфичности хромосомного набора клеток организмов одного вида. Специфичность проявляется в постоянстве числа хромосом, их относительных размеров, формы, деталей строения. Хромосомный комплекс клеток конкретного вида растений и животных с присущими ему морфологическими особенностями, называется кариотипом. Важнейшим показателем кариотипа служит число хромосом (табл. 3).

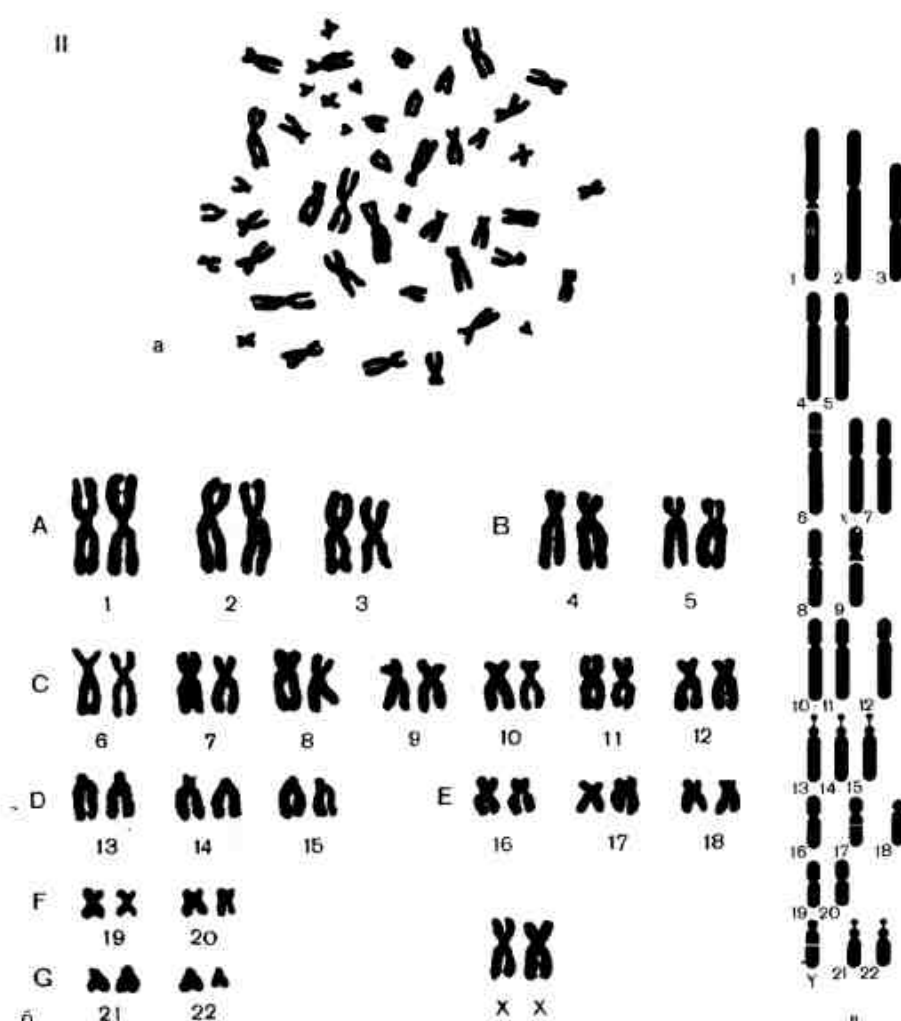


Рис. 16. Продолжение.

Для соматических клеток многоклеточных организмов характерен диплоидный (удвоенный) хромосомный набор. В нем каждая хромосома имеет парного себе гомологичного партнера, повторяющего в деталях размеры и особенности ее морфологии. Таким образом, в хромосомном наборе соматических клеток выделяют гомологичные (из одной пары) и негомологичные (из разных пар) хромосомы.

Половые клетки отличаются вдвое меньшим — гаплоидным числом хромосом. Хромосомный набор гамет включает по одному партнеру каждой гомологичной пары.

Хромосомному комплексу свойственны половые различия. Наборы

хромосом самца и самки отличаются по одной паре. Поскольку эти хромосомы участвуют в определении пола организмов, они называются половыми (гетерохромосомами). Остальные пары представлены аутосомами и неразличимы по своей структуре у самца и самки.

Таблица 3. Число хромосом соматических клеток некоторых видов организмов

Виды	Число хромосом
Малярийный плазмодий (<i>Plasmodium malariae</i>)	2
Гидра (<i>Hydra vulgaris</i>)	32
Таракан (<i>Blatta orientalis</i>)	48
Комнатная муха (<i>Musca domestica</i>)	12
Сазли (<i>Cyprinus carpio</i>)	104
Окунь (<i>Perca fluviatilis</i>)	28
Зеленая лягушка (<i>Rana esculenta</i>)	26
Голубь (<i>Columba livia</i>)	80
Кролик (<i>Lepus cuniculus</i>)	44
Шимпанзе (<i>Antropopithecus</i>)	48
Человек (<i>Homo sapiens</i>)	46

Исследование кариотипа человека проводится путем микрофотографирования препаратов метафазных хромосом (рис. 16). Для такого исследования необходимо иметь большое количество клеток, делящихся митозом. Этому условию удовлетворяет, например, пунктат костного мозга. Чаще прибегают к непрямому способу получения интенсивно размножающихся клеток. Клетки соединительной ткани кожи, различных тканей абортированных эмбрионов или околоплодной жидкости, лимфоциты периферической крови выращивают вне организма в культуре ткани. Высокой митотической активности лимфоидных клеток добиваются, воздействуя на них особым веществом растительного происхождения — фитогемагглютинином (ФГА). Делящиеся клетки обрабатывают алкалоидом колхицином, который, разрушая микротрубочки веретена деления, вызывает торможение митоза в метафазе, чем способствует накоплению метафазных клеток. В условиях обработки колхицином облегчается также разброс хромосом по плоскости предметного стекла в процессе приготовления гистологических препаратов. Затем на клетки в культуре действуют гипотоническим раствором, чтобы добиться лучшего разобщения хромосом. После фиксации в растворе, содержащем уксусную кислоту и этиловый спирт, взвесь клеток наносят на предметное стекло и высушивают. В результате обработки клеток колхицином, гипотоническим раствором и высушивания получают достаточный разброс хромосом метафазных пластинок. Это позволяет проводить индивидуальный анализ их размеров и морфологии. Полученные препараты окрашивают такими красителями, как азур, основной фуксин, орсеин, дающими сплошное окрашивание вещества хромосом. Для изучения отбирают цельные метафазные пластинки без налегающих друг на друга хромосом (см. рис. 16, а). Последние должны иметь среднюю степень

конденсации. Для индивидуальной идентификации хромосом используют следующие признаки: размер, положение первичной перетяжки, наличие вторичных перетяжек и спутников. Результат представляется в виде идиограммы, на которой хромосомы располагаются в порядке убывания размеров (см. рис. 16, б, в).

В случае применения метода, описанного выше, идентификацию хромосом человека проводят согласно денверской классификации 1960 г. (табл. 4).

Таблица 4. Классификация хромосом по размеру и расположению центромеры

Группы хромосом	Номер по паритету	Характеристика хромосом
A (I)	1, 2, 3	1 и 3 — почти метацентрические; 2 — крупная субметацентрическая
B (II)	4, 5	Крупные субметацентрические
C (III)	6—12	Средние
D (IV)	13—15	Средние акроцентрические
E (V)	16—18	Мелкие субметацентрические
F (VI)	19—20	Самые мелкие метацентрические
G (VII)	21—22	„ акроцентрические
X-хромосома (относится к группе III)	23	
Y-хромосома	23	Мелкая акроцентрическая

Недостатком денверской классификации является то, что разграничение гомологичных пар внутри группы хромосом встречает зачастую непреодолимые трудности.

В настоящее время используются дифференциальные методы окрашивания метафазных хромосом с избирательным выявлением их отдельных фрагментов. Топография окрашиваемых участков по длине хромосомы зависит от локализации определенных фракций ДНК, например сателлитной, распределения участков структурного гетерохроматина и ряда других факторов.

Применяют 4 основных метода дифференциальной окраски: Q, G, R и C. Все они выявляют закономерную линейную неоднородность фрагментов по длине метафазных хромосом. Характер окрашивания специфичен для каждой негомологичной хромосомы, что дает их точную идентификацию (рис. 17). Постоянство локализации окрашиваемых фрагментов позволяет составить «химические» карты хромосом. Сопоставление этих карт с генетическими используется для расшифровки функционально-генетических особенностей различных районов хромосом. На основе избирательной окраски в 1971 г. в Париже были разработаны карты линейной дифференцированности хромосом человека и предложена система их обозначения.

Латинскими буквами *p* и *q* обозначаются, соответственно, короткое и длинное плечо хромосомы. От центромеры к теломере по имеющимся

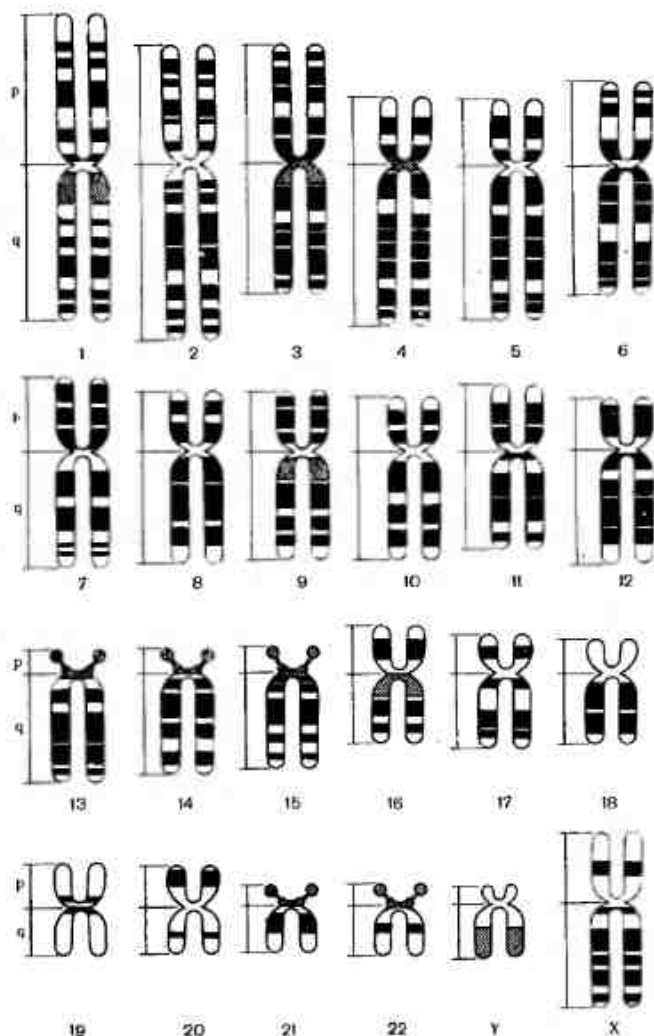


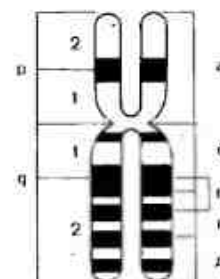
Рис. 17. Схематическое изображение расположения локусов в хромосомах человека при их дифференциальной окраске.

отчетливым морфологическим указателям (маркерам) в каждом плече выделяют районы, обозначаемые арабскими цифрами. В пределах районов идентифицируют сегменты — регулярные участки, отличающиеся по интенсификации окраски. Они также обозначаются арабскими цифрами. Так, символ 1p22 означает 2-й сегмент 2-го района короткого плеча хромосомы 1.

Дифференциальная окраска позволяет построить цитологические карты «групп сцепления» с точной локализацией генов и их комплексов («пучков») в соответствующей хромосоме. Так, для X-хромосомы

Рис. 18. Карта X-хромосомы человека.

Сверху показано расположение генов: а — сцепленных с локусами группы крови Xd; б — синтеза некоторых ферментов; в — цветовой слепоты и гемофилии А; слева: р — короткое плечо хромосомы; q — длинное плечо хромосомы; 1, 2 — сегменты плечей хромосомы.



человека известны 96 локусов, некоторые из которых картированы. Имеются «пучки» сцепленных генов, концентрирующихся вокруг локусов цветовой слепоты, группы крови Xq и др. (рис. 18). К настоящему времени установлена хромосомная локализация более 200 генов человека.

3.4. КЛЕТочная ТЕОРИЯ

Клеточная теория служит фундаментальным обобщением биологии. Она устанавливает связь всех проявлений жизни на Земле с клеткой, отмечает универсальность принципов клеточной организации, определяет клетку одновременно и как целостную самостоятельную единицу биологической активности, и как составную часть существ высшего порядка — многоклеточных растительных и животных организмов.

Клеточная теория сформулирована немецким исследователем — зоологом Т. Шванном (1839). В своих теоретических построениях Т. Шванн широко использовал работы ботаника М. Шлейдена, которого по праву считают соавтором клеточной теории. Исходя из предположения об общей природе или гомологичности растительных и животных клеток, доказываемой одинаковым механизмом их возникновения, Т. Шванн обобщил многочисленные данные в виде теории, согласно которой клетки являются структурной и функциональной основой живых существ. В конце прошлого столетия клеточная теория получила дальнейшее развитие в трудах патолога Р. Вирхова. Он сделал важный вывод о том, что клетки образуются лишь путем деления предсуществующих клеток. Им также создана вызвавшая критику концепция «клеточного государства». Согласно последней многоклеточный организм состоит из относительно самостоятельных единиц (клеток), поставленных в своей жизнедеятельности в тесную зависимость друг от друга. Указанная концепция признавала значение интеграции клеток в единую систему организма. Она не воспринимала организм как целостность.

Клеточная теория в современном виде включает три главных положения. Первое положение соотносит клетку с живой природой планеты в целом. Оно утверждает, что жизнь, какие бы сложные или простые формы она ни принимала, в ее структурном, функциональном и генетическом отношении обеспечивается в конечном

итоге только клеткой. Выдающаяся роль клетки как первоисточника жизни обуславливается тем, что она является биологической единицей извлечения из внешней среды, превращения и использования организмом энергии и веществ. В клетке сохраняется и используется биологическая информация.

Согласно второму положению в настоящих условиях новые клетки возникают только путем деления предсуществующих клеток. В обосновании клеточной природы жизни на Земле тезису о единообразии путей возникновения клеток принадлежит особое место. Он был использован М. Шлейденом и Т. Шванном для доказательства гомологии разных типов клеток¹. Современная биология расширила круг доказательств этому положению. Независимо от индивидуальных морфофункциональных особенностей все клетки одинаковым образом: 1) хранят биологическую информацию; 2) редуцируют наследственный материал с целью его передачи в ряду поколений; 3) используют информацию для осуществления своих функций на основе синтеза определенных белков-ферментов; 4) хранят и переносят энергию; 5) превращают энергию в работу; 6) регулируют обмен веществ.

Третье положение клеточной теории соотносит клетку с многоклеточными формами, для которых характерен принцип целостности и системной организации. Для системы свойственно наличие новых качеств, благодаря взаимному влиянию и взаимодействию единиц, составляющих эту систему. Структурно-функциональными единицами многоклеточных существ являются клетки. Вместе с тем многоклеточный организм характеризуется рядом специфических свойств, которые нельзя свести к свойствам и качествам отдельной клетки. В третьем положении клеточной теории мы встречаемся с уже знакомой проблемой соотношения части и целого, редукционизма и интегратизма. Системный подход как научное направление используется в биологических исследованиях с начала текущего столетия.

3.5. ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕТКИ

Прокариотические клетки появились на Земле ранее эукариотических. По данным палеонтологии первые существовали 3,0—3,5 млрд. лет тому назад, тогда как ископаемые останки вторых встречаются в породах, датируемых не ранее чем 1,0—1,4 млрд. лет. Это обстоятельство, а также сходство основных биохимических процессов заставляет думать о происхождении эукариотической клетки от прокариотической предковой формы.

Согласно симбиотической гипотезе (рис. 19), популярной в настоящее время, корпускулярные органеллы эукариотической клетки, имеющие собственный геном, характеризуются независимым происхождением и ведут начало от прокариотических клеток-симби-

¹ Авторы клеточной теории, утверждая верное положение о единообразии пути возникновения клеток, непосредственный механизм их образования представляли неверно. М. Шлейден считал, что молодые клетки возникают путем конденсации слизистого вещества первоначально в ядро с дальнейшим наслаиванием и отграничением цитоплазмы. Т. Шванн разделял эту точку зрения.

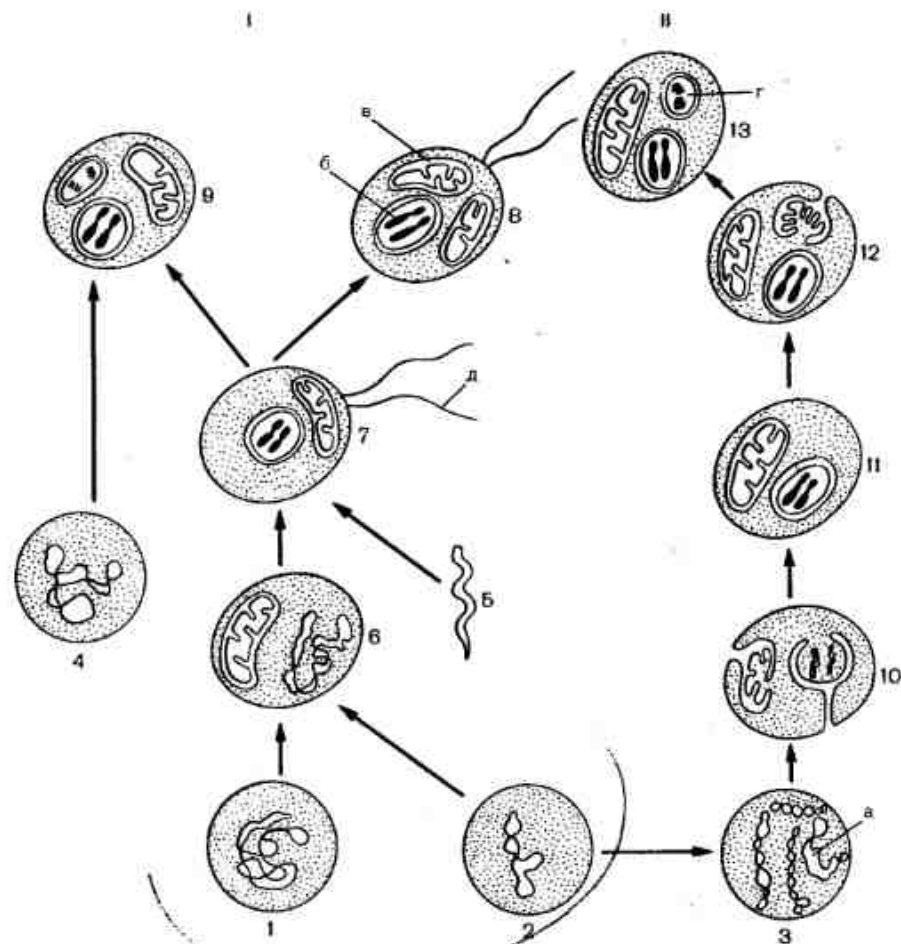


Рис. 19. Происхождение эукариотической клетки согласно симбиотической (I) и инвагинационной (II) гипотезам.

а — ДНК прокариотической клетки; б — ядро эукариотической клетки; в — митохондрия; г — хлоропласт; д — жгутик; 1 — анаэробный прокариот (клетка-хозяин); 2 — анаэробный прокариот (предшественник митохондрии); 3 — анаэробный прокариот (клетка-хозяин); 4 — сине-зеленая водоросль (предшественник хлоропласта); 5 — спирохетеноподобная бактерия (предшественник жгутика); 6 — прокариот, имеющий митохондрию; 7 — примитивный эукариот со жгутиком; 8 — эукариотическая клетка со жгутиком; 9 — эукариотическая клетка; 10 — инвагинация клеточной оболочки, давшая ядро и митохондрию; 11 — примитивный эукариот; 12 — эукариотическая клетка, давшая хлоропласт; 13 — растительная клетка.

онтов. Предположительно клеткой-хозяином служил анаэробный прокариот, способный лишь к амёбодному движению. Митохондрии и жгутики произошли путем изменений проникших в клетку-хозяина симбионтов — анаэробных прокариотов и бактерий, напоминающих современных спирохет. Хлоропласты клеток зеленых растений возникли из симбионтов — прокариотических клеток сине-зеленых водорослей. Особое значение имело приобретение клеткой в процессе

эволюции жгутиков с базальными тельцами, близкими к центриолам. Это позволило интенсифицировать двигательную активность и создать механизм митоза.

Трудным является вопрос о происхождении ядра. Первоначально объем информации в геномах клетки-хозяина, с одной стороны, и симбионтов — презумптивных¹ митохондрий, центриол и хлоропластов, с другой, был, по-видимому, сопоставим. В дальнейшем могла произойти утрата геномами симбионтов части генетических функций с перемещением блоков генов в геном клетки-хозяина. Это сопровождалось ростом объема ядерного генома, централизацией генетической регуляции функций клетки и потерей митохондриями и другими корпускулярными органеллами их автономности. Нельзя однако исключить, что ядро также представляет собой производное внутриклеточного симбионта. Происхождение внутриплазматических мембран шероховатой и гладкой цитоплазматической сети, пластинчатого комплекса и везикуло-вакуолярных структур объясняют эволюционными преобразованиями наружной мембраны ядерной оболочки. Симбиотическая гипотеза не объясняет ряд фактов. Так, белок бациллин, из которого состоят реснички и жгутики современных прокариот, отличен от белка тубулина эукариот. У бактерий не обнаружено структур с типичным для жгутиков, ресничек, базальных телец или центриол эукариотической клетки составом микротрубочек «9+2» или «9+0».

Инвагинационная гипотеза (см. рис. 19) происхождения эукариотической клетки исходит из того, что предковый формой был аэробный прокариот. Он содержал несколько геномов, каждый из которых прикреплялся к клеточной оболочке. Корпускулярные органеллы, имеющие ДНК, а также ядро, возникли в результате впячивания и отщиповки фрагментов оболочки вместе с геномом с последующей функциональной специализацией в ядро, митохондрии, хлоропласты, усложнением ядерного генома, развитием цитоплазматических мембран. Эта гипотеза удовлетворительно объясняет наличие 2 мембран в оболочке ядра, митохондрий и хлоропластов. Она встречается с трудностями в объяснении различий в деталях процесса биосинтеза белка в корпускулярных органеллах и цитоплазме эукариотической клетки. В митохондриях и хлоропластах этот процесс в точности соответствует таковому в современных прокариотических клетках. Симбиотическая и инвагинационная гипотезы не исчерпывают все точки зрения на происхождение эукариотического типа клеточной организации.

Эволюционные возможности эукариотического типа клеточной организации превосходят таковые у прокариот. Указанную особенность объясняют прежде всего увеличением размеров ядерного генома. Количество генов в геноме бактерии и клетки человека соотносится как 1:100—1000. Известное значение могли иметь наличие в клетке двух аллелей каждого гена (диплоидность), многократное повторение некоторых генов. Все это расширяет масштабы мутационной изменчи-

вости, совместимой с выживанием, и способствует образованию резерва наследственной изменчивости.

При переходе к эукариотическому типу усложнился также механизм регуляции жизнедеятельности клетки. На уровне генетического материала это проявилось в увеличении относительного числа регуляторных генов, замене длинных «голых» молекул ДНК¹ множественными хромосомами, в которых ДНК комплексируется с белками. В итоге оказалось возможным считывать информацию по частям с разных блоков генов в разных клетках и в разное время. В бактериальной клетке, например, одновременно транскрибируется 80—100% информации генома. В клетках человека в зависимости от органа считывается от 8—10% (печень, почка, селезенка) до 44% (головной мозг). Использование информации по частям принадлежит исключительная роль в образовании многоклеточных живых форм. Определенное значение для перехода к многоклеточности имело, по-видимому, и приобретение клетками эукариотического типа эластичной оболочки, что позволяет образовывать стабильные комплексы клеток. В условиях усложнения генетического аппарата эукариот важным эволюционным приобретением стал митоз как механизм воспроизведения в поколениях генетически сходных клеток. Возникший путем эволюции митоза мейотический процесс интенсифицировал комбинативную изменчивость. Благодаря отмеченным особенностям за 1 млрд. лет своего существования эукариотическая клетка обеспечила развитие разнообразных живых форм от простейших до млекопитающих и человека.

Глава 4

РАЗМНОЖЕНИЕ

Продолжительность жизни особи меньше продолжительности существования вида, к которому она принадлежит. Поэтому история видов — это история сменяющихся поколений организмов. Очередное (дочернее) поколение образуется в результате размножения особей предшествующего (родительского, материнского) поколения. Способность к размножению является неотъемлемым свойством живых форм. С его помощью сохраняются во времени биологические виды и жизнь как таковая. Различия, закономерно наблюдаемые в фенотипах особей разных поколений, делают возможным естественный отбор и видообразование. Размножение возникло в ходе исторического развития органического мира вместе с клеткой. В процессе биологического размножения решение задачи увеличения числа особей сочетается с обеспечением развития в каждом поколении организмов определенного вида, т. е. воспроизведением себе подобных. Последнее зависит от того, что в процессе размножения происходит передача в ряду поколений наследственного материала (ДНК), т. е. определенной по объему и содержанию биологической информации.

¹ От лат. *praesumptio* — предположение, наметка.

¹ Учитывая особенности структурной организации, для обозначения наследственного материала прокариот предложен специальный термин «генофор».

4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ СПОСОБОВ РАЗМНОЖЕНИЯ

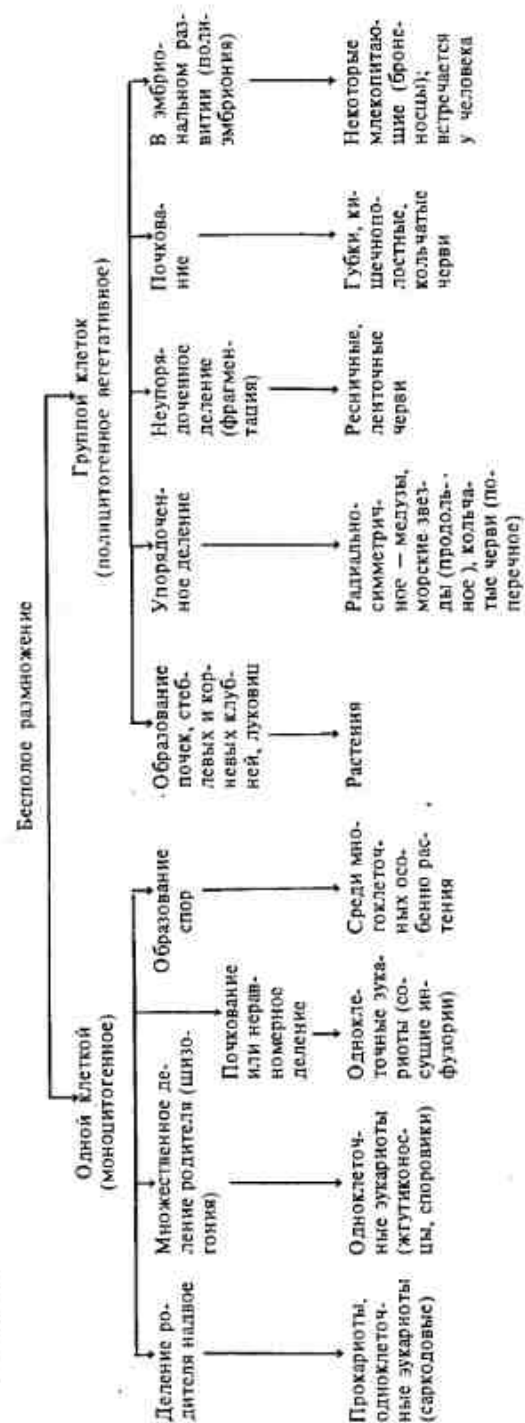
Способы размножения разнообразны. По широко принятой классификации выделяют бесполое и половое размножение (табл. 5).

Таблица 5. Общая характеристика бесполого и полового размножения

Показатели	Способ размножения	
	бесполое	половое
Родители	Одна особь	Обычно две особи
Клеточные источники наследственного материала для развития потомка	Многоклеточные: одна или несколько соматических (телесных) клеток родителя; простейшие: клетка-организм как целое	Родители продуцируют половые клетки (гаметы), специализированные к выполнению функции размножения. Каждый родитель представлен в потомке исходно одной клеткой
Потомство	Генетически точные копии родителей, т.е. составляют клоны организмов (при отсутствии соматических мутаций)	Генетически отличны от каждого из родителей
Основной клеточный механизм развития	Митоз	Мейоз
Эволюционное значение	Ускоряет роль стабилизирующей функции естественного отбора, способствует сохранению наибольшей приспособленности в меняющихся условиях обитания	Способствует генетическому разнообразию особей вида, создает предпосылки к освоению разнообразных условий обитания, дает эволюционные перспективы

Типичные формы бесполого размножения приведены на схеме 1. Деление надвое приводит к возникновению из одного родительского организма двух дочерних и преобладает у прокариот и простейших, но встречается и у многоклеточных: продольное у медуз, поперечное у кольчатых червей. Множественное деление (шизогония) одноклеточных характерно для некоторых паразитов человека (малярийный плазмодий). При размножении почкованием потомок формируется первоначально как вырост на теле родителя. Фрагментация заключается в распаде тела многоклеточного организма на части, которые далее превращаются в полноценные особи. Она описана у плоских червей, иглокожих. У видов, размножающихся с помощью спор, дочерний организм развивается из специализированной клетки — споры, которая содержит наследственный материал одной родительской особи. При бесполом размножении дочерняя особь возникает из одной клетки (деление, шизогония, спорообразование) или группы клеток материнского организма.

Схема 1



В последнем случае размножение называют вегетативным. Оно распространено среди растений. Бесполое размножение встречается у животных на сравнительно низких уровнях структурно-физиологической организации, к которым принадлежат многие паразиты человека. У паразитирующих форм бесполое размножение не только обуславливает увеличение численности вида, но и является средством расселения, помогает пережить неблагоприятные условия.

В процессе развития жизни бесполое размножение возникло раньше полового, которое существует уже более 3 млрд. лет, и обнаруживается в жизненных циклах всех основных групп организмов. Универсальность полового размножения объясняется тем, что оно обеспечивает значительное генетическое разнообразие и, следовательно, фенотипическую изменчивость потомства. Этим создаются большие эволюционные и экологические перспективы. Предполагают, что в процессе эволюции половому размножению предшествовало размножение спорами.

В основе полового размножения лежит половой процесс, суть которого сводится к объединению в наследственном материале для развития потомка генетической информации из двух разных источников — родителей. Представление о половом процессе дает процесс конъюгации инфузорий. Он заключается во временном соединении двух особей с целью обмена (рекомбинации) наследственным материалом, в результате чего появляются особи, генетически отличные от родительских организмов. В дальнейшем они осуществляют бесполое размножение. Поскольку количество инфузорий в результате конъюгации остается неизменным, говорить о размножении в прямом смысле нет основания. У Protozoa половой процесс осуществляется также в виде копуляции, которая заключается в слиянии двух особей в одну, объединении и рекомбинации наследственного материала. На определенном этапе эволюции у многоклеточных организмов половой процесс как способ обмена генетической информацией между особями в пределах вида оказался связанным с размножением.

Для осуществления полового размножения особи родителей вырабатывают гаметы — клетки, специализированные к обеспечению генеративной функции. Слияние материнской и отцовской гамет приводит к возникновению зиготы — клетки, представляющей собой дочернюю особь на наиболее ранней стадии развития.

У некоторых организмов зигота образуется в результате объединения гамет, морфологически неотличимых. В таких случаях говорят об изогамии. У большинства видов по структурным и функциональным признакам половые клетки делятся на материнские (яйцеклетки) и отцовские (сперматозоиды). Как правило, яйцеклетки и сперматозоиды вырабатываются разными организмами — женскими и мужскими, самками и самцами. Они отличаются друг от друга по ряду признаков. В подразделении гамет на яйцеклетки и сперматозоиды, а особей на самок и самцов заключается явление полового диморфизма (рис. 20, 21). Наличие его в природе отражает

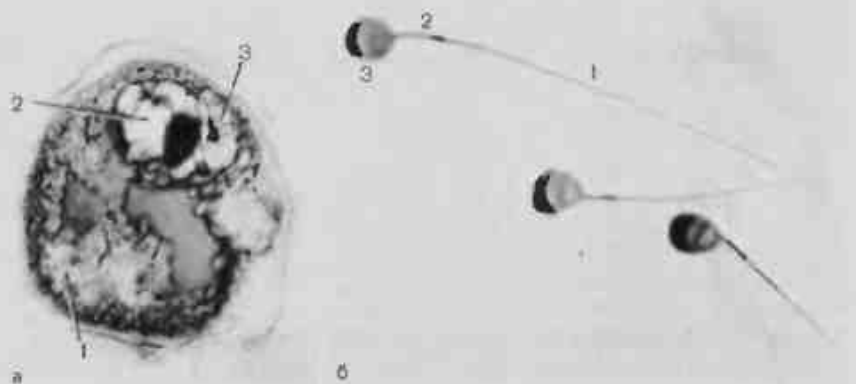


Рис. 20. Половой диморфизм на уровне половых клеток.

а — яйцеклетка, 1 — цитоплазма, 2 — ядро, 3 — хромосомная пара, б — сперматозоид, 1 — головка, 2 — хвостик, 3 — галочка.

различия в задачах, решаемых в процессе полового размножения мужской или женской гаметой, самцом или самкой.

Образование гамет обоих видов в одном организме, имеющем и мужскую и женскую половые железы, называется гермафродитизмом¹. Гермафродитизм характерен для некоторых паразитов человека, например плоских и ленточных червей. Несмотря на продукцию гермафродитом и мужских и женских гамет, самооплодотворение для них не типично, что связано в несоответствии времени созревания яйцеклеток и сперматозоидов. Истинный гермафродитизм описан у человека. Чаще он развивается в результате нарушения эмбриогенеза при одинаковом наборе половых хромосом — XX или XY во всех соматических клетках. У некоторых людей-гермафродитов обнаружен мозаицизм по половым хромосомам. Одни соматические клетки имеют пару XX, другие — XY (см. табл. 12).

Хотя оплодотворение представляет характерный признак полового размножения, дочерний организм иногда развивается из неоплодотворенной яйцеклетки. Это явление называется партеногенезом. Источником наследственного материала для развития потомка в этом случае обычно служит ДНК яйцеклетки (гиногенез). Реже наблюдается андрогенез — развитие потомка из клетки с цитоплазмой ооцита и ядром сперматозоида. Ядро женской гаметы в случае андрогенеза погибает. Партеногенез представляет модификацию полового размножения в процессе эволюции определенных видов животных. У пчел, например, он используется как механизм генотипического определения пола: женские особи (рабочие пчелы и царицы) развиваются из

¹ От истинного гермафродитизма, о котором здесь идет речь, следует отличать гермафродитизм ложный, заключающийся в сочетании в одной особи наружных половых органов и вторичных половых признаков обоих полов при наличии половых желез одного типа — мужского или женского.

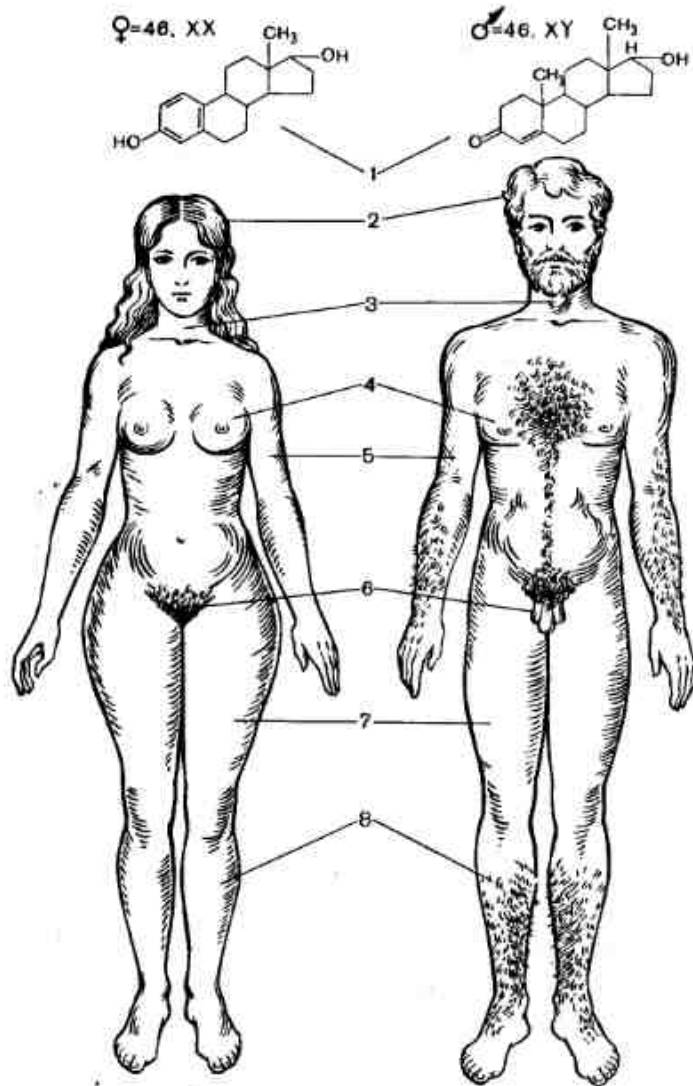


Рис. 21. Половой диморфизм у людей на организменном уровне.

Характерны различия по: 1 — каротиному и главному половому гормону; 2 — структуре волос и характеру оволосения; 3 — строению гортани; 4 — развитию молочных желез; 5 — развитию мускулатуры; 6 — строению половых органов; 7 — распределению жировой ткани; 8 — показателем роста длинных трубчатых костей.

оплодотворенных яйцеклеток, а мужские (трутни) — партеногенетически. Партеногенез включен в жизненные циклы многих паразитов. Он обеспечивает рост численности особей в условиях, затрудняющих встречу партнера противоположного пола. Имеются указания на возможность девственного развития у человека. В яичниках девушек,

погибших при случайных обстоятельствах, в отсутствие предшествующего осеменения находили зародыши на ранних этапах дробления. Наблюдения завершённого эмбриогенеза с партеногенетическим развитием в отношении человека отсутствуют. При партеногенезе, как и типичном половом размножении, развиваются особи с диплоидными соматическими клетками. Восстановление диплоидного набора хромосом происходит обычно путем слияния ооцита и редукционного тельца во втором делении мейоза.

У некоторых видов закономерно наблюдается полиэмбриония — бесполое размножение зародыша на ранних стадиях эмбриогенеза животных, размножающихся половым способом. Полиэмбриония типична для броненосцев и заключается в разделении на стадии бластулы клеточного материала первоначально 1 зародыша между 4—8 зародышами, из которых развиваются полноценные особи. В результате полиэмбрионии у человека рождаются однояйцевые близнецы.

4.2. СМЕНА ПОКОЛЕНИЙ

Большинство организмов, размножающихся бесполом путем, способно к половому размножению. При этом обычно ряд поколений с бесполом размножением сменяется поколением особей, размножающихся с помощью гамет или же осуществляющих половой процесс. Смена (чередование) половых и бесполок поколений происходит у разных видов с разной периодичностью, регулярно или же через неодинаковые промежутки времени.

Первичное чередование поколений заключается в смене полового размножения спорообразованием. Оно наблюдается у представителей классов споровиков, жгутиконосцев, некоторых растений и отражает сохранение в филогенезе соответствующих организмов как более древней (бесполой), так и более прогрессивной (половой) форм размножения. Вторичное чередование поколений заключается в переходе на некоторых стадиях жизненного цикла к бесполому или партеногенетическому размножению животных, освоивших половое размножение. Оно распространено у кишечнополостных, членистоногих.

Включение в цикл развития организмов, размножающихся преимущественно бесполом путем, полового поколения, активизируя комбинативную изменчивость, способствует преодолению генетического однообразия потомков, расширяет эволюционные перспективы группы.

4.3. ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

По сравнению с другими клетками функция гамет уникальна. Они обеспечивают передачу наследственной информации между особями разных поколений, чем сохраняют особенности проявлений жизни во времени. Длительное время половые и соматические клетки противопоставляли друг другу, наделяя лишь первые всей полнотой свойств жизни, проносимых ими через поколения. В настоящее время экспери-

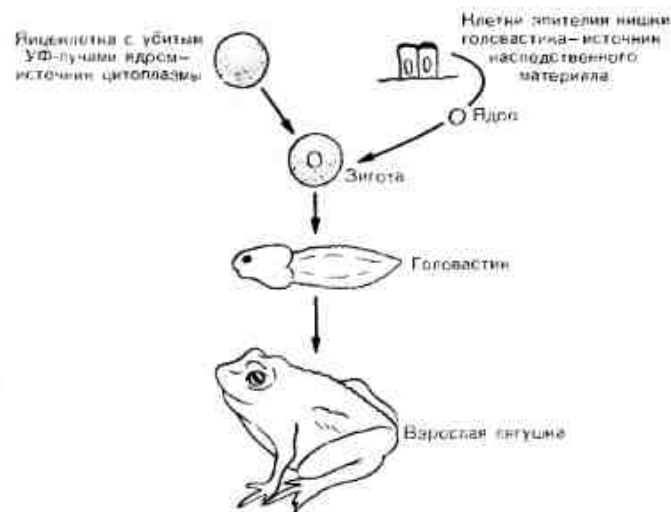


Рис. 22. Развитие шпорцевой лягушки из лишнего ядра яйца, в которое пересадили ядро клетки кишечного эпителия.

ментально доказана возможность развития полноценного организма на основе наследственной информации ядра дифференцированной соматической клетки, например кишечного эпителия (рис. 22).

Гаметы представляют собой одно из многих направлений дифференцировки клеток развивающегося организма. Они образуют «клеточную линию», специализированную к выполнению репродуктивной функции. Предполагают, что клетки указанной линии возникают из бластомеров, имеющих на вегетативном полюсе цитоплазму особого рода — так называемую зародышевую плазму¹, богатую РНК.

В сравнении с другими линиями соматических клеток (эпителиальные, нервные, мышечные) гаметы характеризуются рядом отличий. Важнейшая из них — гаплоидный набор хромосом в ядрах, что обеспечивает воспроизведение в зиготе типичного для организмов данного вида диплоидного числа хромосом.

Действительно, оплодотворение сперматозоидом яйцеклетки, ядра которой содержат 23 хромосомы, обуславливает формирование зиготы с 46 хромосомами, что типично для соматических клеток человека. Гаметы отличаются нетипичным для других клеток значением ядерно-цитоплазматического отношения. У яйцеклеток оно снижено благодаря увеличенному объему цитоплазмы, в которой размещен питательный материал (желток) для развития зародыша. У сперматозоида благодаря малому количеству

цитоплазмы ядерно-цитоплазматическое отношение высокое. Это находится в соответствии с главной функциональной задачей мужской гаметы — транспортировкой наследственного материала к яйцеклетке. Половые клетки отличаются низким уровнем обменных процессов, близким к состоянию анабиоза. Мужские гаметы не вступают в митотический цикл. У яйцеклеток эта способность восстанавливается при оплодотворении или действии фактора, активирующего партеногенез.

По ряду признаков женские и мужские гаметы отличаются друг от друга, что связано с различными функциями яйцеклетки и сперматозоида в процессе размножения. Яйцеклетки имеют оболочки, которые выполняют защитную функцию, обеспечивают требуемый уровень обмена веществ, препятствуют проникновению в яйцеклетку более одного спермия, способствуют внедрению (имплантации) зародыша в стенку матки у плацентарных животных, поддерживают форму зародыша. Для яйцеклетки характерна цитоплазматическая сегрегация. После оплодотворения (у асцидий уже через 5 мин) в еще не дробящемся яйце происходит закономерное перераспределение цитоплазмы. В дальнейшем цитоплазма разного состава распределяется по клеткам разных тканевых зачатков. По-видимому, способность бластомеров развиваться в определенном направлении зависит от наследования ими веществ, концентрирующихся в разных участках цитоплазмы яйцеклетки.

Сперматозоид имеет аппарат движения в виде жгутика. В семенной жидкости мужская гамета человека развивает скорость до 5 см/ч¹. Яйцеклетка, лишенная аппарата активного движения, преодолевает расстояние до полости матки, равное примерно 10 см, за 4–7 сут. Сперматозиды некоторых видов животных имеют акросомный аппарат, выбрасывающий при контакте с яйцеклеткой длинную нить. Он обеспечивает проникновение ядра мужской гаметы в цитоплазму яйцеклетки. Описаны и другие приспособления, способствующие оплодотворению.

4.4. ГАМЕТОГЕНЕЗ

Гаметогенез — процесс образования яйцеклеток (оогенез) и сперматозоидов (сперматогенез) — подразделяется на ряд стадий (рис. 23).

Диплоидные клетки, из которых образуются гаметы, называются сперматогониями и овогониями. Стадия размножения сводится к серии последовательных митотических делений сперматогоний и овогоний, в результате чего их количество существенно возрастает. Сперматогонии размножаются на протяжении всего периода половой зрелости мужской особи. Размножение овогоний приурочено главным образом к периоду эмбриогенеза. В женском организме этот процесс наиболее интенсивно протекает между 3-м и 7-м

¹ Термин «зародышевая плазма» был ранее использован А. Вейсманом, но в совершенно ином смысле — для обозначения наследственного вещества ядра клетки (хромосом).

¹ Если учесть соотношение преодолеваемого расстояния и длины движущегося объекта, то при названной скорости сперматозоид человека перемещается в 1,5 раза быстрее, чем пловец олимпийского ранга.

60-63, 62-63, 97-98



Рис. 23. Схема гаметогенеза:

а — сперматогенез; б — овогенез. n — количество хромосомных наборов; c — количество ДНК; РТ — редукционные тельца.

месяцами эмбриогенеза и завершается на 3-м году жизни. На стадии роста происходит увеличение клеточных размеров и превращение мужских и женских половых клеток в сперматоциты и овоциты I порядка, причем последние достигают больших размеров, чем первые. Основными событиями стадии созревания являются два последовательных деления — редукционное и эквационное, представляющее собой обычный митоз. После первого деления образуются сперматоциты и овоциты II порядка, имеющие редуцированное вдвое число хромосом, а после второго — сперматиды и зрелая яйцеклетка. В результате делений на стадии созревания каждый сперматоцит II порядка дает 4 сперматиды, тогда как каждый овоцит II порядка — 1 полноценную яйцеклетку и 3 редукционных тельца, которые в размножении не участвуют. Благодаря этому в женской гамете концентрируется максимальное количество питательного материала желтка. Процесс сперматогенеза завершается стадией формирования или спермиогенеза. Ядра сперматид уплотняются вследствие гиперспирализации хромосом, которые становятся функционально инертными. Пластинчатый комплекс перемещается к одному из полюсов ядра, образуя акросому, играющую большую роль в оплодотворении. Центриоли занимают место у противоположного полюса ядра, причем от одной из них отрастает жгутик, у основания которого в виде спирального чехлика концентрируются митохондрии. На этой стадии почти вся цитоплазма сперматиды отторгается, так что головка зрелого сперматозоида практически лишена ее.

Центральным событием гаметогенеза является мейоз. Это способ клеточного размножения, обуславливающий возникновение гаплоидных клеток. В мейозе наблюдается также перераспределение (рекомбинация) наследственного материала между гомологичными

хромосомами, устанавливаются разные соотношения хромосом отцовского и материнского происхождения в гаплоидных наборах гамет.

Мейоз состоит из двух последовательных делений, которым предшествует однократная редупликация ДНК. Важная особенность профазы первого мейотического деления заключается в синапсисе или пространственном объединении гомологичных хромосом, образовании между ними хиазм и обмене гомологичными (взаимосоответствующими) участками. Своеобразие анафазы первого деления мейоза состоит в случайном расхождении гомологов из каждой пары хромосом. Рассмотрим последовательность событий мейоза в процессе овогенеза у человека.

Цитогенетический результат мейоза, который заключается в образовании гаплоидных клеток и рекомбинации наследственного материала, зависит от особенностей первого деления. В профазе этого деления выделяют ряд стадий (рис. 24). В лептотене (а) происходит спирализация хромосом диплоидного набора ооцита в плотные, интенсивно окрашиваемые тельца. К концу названной стадии степень спирализации снижается. Хромосомы, образующие в совокупности клубок, имеют вид нитей с утолщениями по длине. В последующей стадии — зиготене (б) — гомологичные хромосомы спирализуются, сближаются по длине и образуют пары. Происходит синапсис хромосом. Число пар равно гаплоидному — 23. В стадии пахитены (в) в ооцитах видны попарно расположенные гомологичные хромосомы или биваленты, причем каждая хромосома образована двумя хроматидами. Таким образом, комплекс из пары гомологичных хромосом (бивалент) представлен четырьмя морфологическими структурами (хроматидами). Поэтому его называют тетрадой. На этой стадии отмечается дальнейшая спирализация и особенно тесный контакт между хроматидами. Видимо, в пахитене осуществляется кроссинговер — реципрокный (взаимный) обмен генетическим материалом между спаренными хромосомами. В диplotене (г) гомологичные хромосомы частично деспирализуются и несколько отходят друг от друга. Вместе с тем они сохраняют взаимосвязь при помощи мостиков — хиазм, которые служат структурным выражением кроссинговера, имевшего место в предыдущую стадию (рис. 25).

Особенностью мейоза в овогенезе является наличие специальной стадии — диктиотены, отсутствующей в сперматогенезе. На этой стадии, достигаемой у человека еще в эмбриогенезе, хромосомы, приняв особую морфологическую форму «ламповых щеток»¹, прекращают какие-либо дальнейшие структурные изменения на многие годы. По достижении женским организмом репродуктивного возраста под влиянием лютеинизирующего гормона гипофиза, как правило, один ооцит ежемесячно возобновляет мейоз. Он проходит завершающую

¹ Особая форма хромосом, выявляемая на известной стадии мейоза и соответствующая периоду интенсивного синтеза РНК на определенных генах.

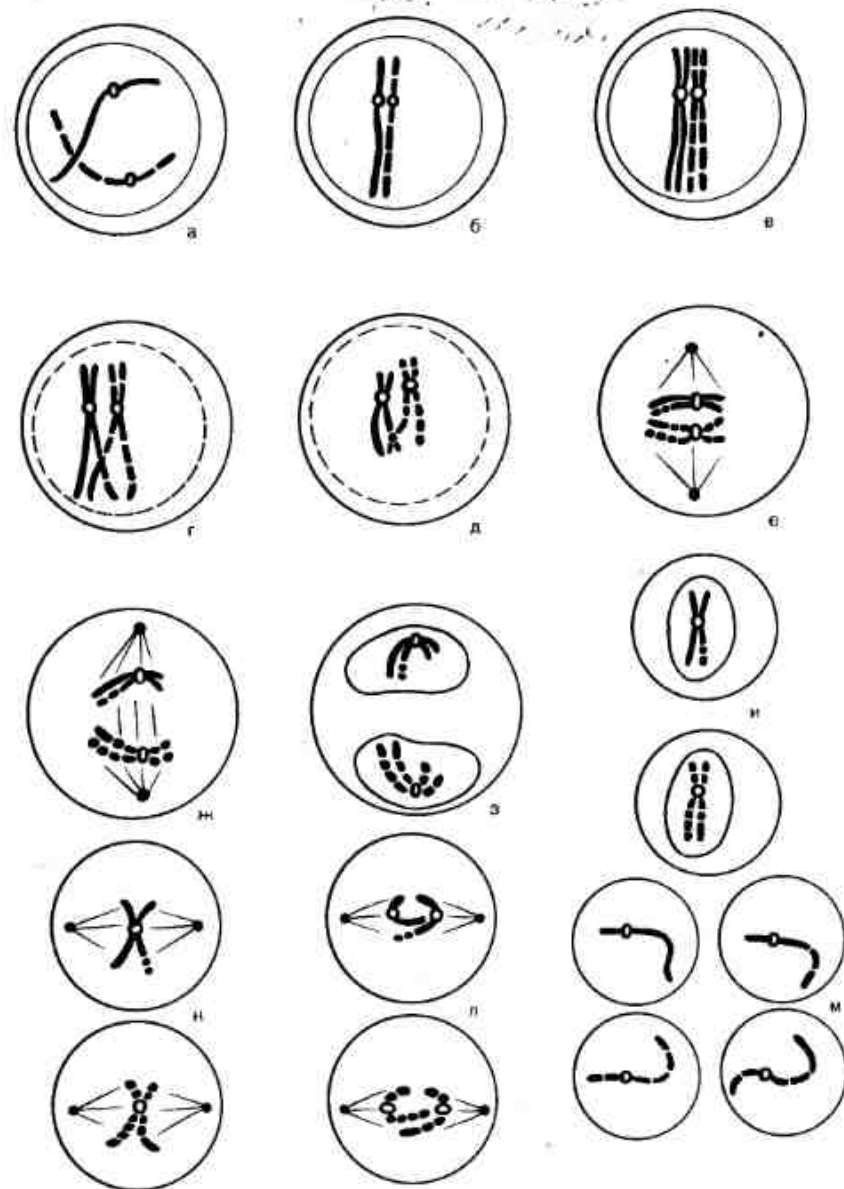


Рис. 24. Стадии мейоза (показана одна пара гомологичных хромосом). Объяснение в тексте.

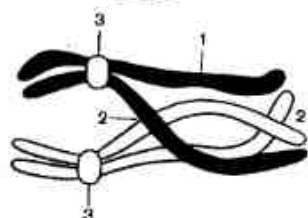


Рис. 25. Бивалент на стадии диплоте́ны.
1 — хроматиды; 2 — хиазмы; 3 — центромеры.

стадию профазы первого деления — диакinesis (см. рис. 24, д). На этой стадии хромосомы высоко спирализованы, ядерная оболочка и ядрышко исчезают, образуется веретено деления. В метафазе (е) первого деления гомологичные хромосомы, сгруппированные в биваленты, располагаются в плоскости экватора клетки. В этой фазе может быть определено число хиазм. В среднем в ооците женщины их насчитывается 42—50. Существует мнение, что у человека кроссинговер происходит в оогенезе чаще, чем в сперматогенезе, однако это предположение требует подтверждения. В анафазе (ж) первого деления к полюсам расходятся не дочерние хроматиды гомологичных хромосом, как в митозе, а непосредственно гомологичные хромосомы. Таким образом, на полюсах клетки собирается по одной из гомологичных хромосом каждой пары. Так как они состоят из двух хроматид, их называют диадами. В процессе цитотомии в телофазе (з) первого деления образуется первое редукционное (направительное, полярное) тельце. Оно содержит полный гаплоидный комплект хромосом, но погибает. Вторая клетка, также гаплоидная, продолжает оогенез.

Интерфаза (и) между двумя делениями редуцирована. Второе деление мейоза фактически начинается с метафазы (к). Хромосомы на этой стадии оогенеза представлены диадами. Это деление завершается после овуляции, т. е. выхода ооцита из яичника в женские половые пути, и для его завершения необходимо, чтобы произошло оплодотворение клетки сперматозоидом. В анафазе (л) второго деления к полюсам клетки расходятся дочерние хроматиды, из которых на более ранних стадиях состоят диады. В последующей телофазе (м) отделяется второе редукционное тельце, которое погибает. Гаплоидные наборы хромосом яйцеклетки и оплодотворившего ее сперматозоида объединяются в диплоидном наборе хромосом зиготы.

Таким образом, рекомбинация генетического материала между гомологичными хромосомами происходит в пахитене, а рекомбинация отцовских и материнских хромосом — в анафазе первого деления мейоза. В анафазе этого деления образуются гаплоидные клетки.

Последние стадии оогенеза воспроизводятся и вне организма женщины в искусственной питательной среде. Это позволило осуществить зачатие человека «в пробирке». Перед овуляцией хирургическим путем яйцо извлекается из яичника и переносится в среду со сперматозоидами. Возникающая в результате оплодотворения зигота, будучи помещена в подходящую среду, осуществляет дробления. На стадии 8—16 бластомеров зародыш переносится в матку женщины-реципиента. Число успешных опытов такого рода в последнее время возрастает.

В сперматогенезе происходят сходные цитогенетические события — рекомбинация генетического материала путем кроссинговера и независимого расхождения гомологичных хромосом в анафазе первого деления, а также образование гаплоидных клеток. Так как сперматогенез начинается в организме, достигшем половой зрелости, закономерно отсутствие стадии диктиотены. Вместе с тем хорошо выражен период



Рис. 26. Фазы жизненного цикла многоклеточных животных.

железы насчитывается 6 000 000 клеток-предшественниц яйцеклеток. К началу репродуктивного периода в яичниках обнаруживается примерно 100 000 ооцитов. От момента полового созревания до прекращения гаметогенеза в яичниках созревает 300—400 ооцитов.

4.5. ЧЕРЕДОВАНИЕ ГАПЛОИДНОЙ И ДИПЛОИДНОЙ ФАЗЫ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА

Организмы с половым размножением в результате мейоза образуют гаплоидные гаметы. В момент оплодотворения благодаря слиянию двух таких клеток возникает диплоидная зигота. Многократные митотические деления зиготы и ее потомков приводят к увеличению числа диплоидных клеток, которые строят тело организма в процессе его развития. По достижении последним половой зрелости возобновляется процесс образования гаплоидных гамет. Таким образом, в жизненных циклах организмов, размножающихся половым способом, выделяются 2 фазы — гаплоидная и диплоидная (рис. 26). Относительная продолжительность этих фаз варьирует у представителей различных групп живых существ. У простейших и грибов преобладает первая, у высших растений и животных — вторая фаза.

Удлинение диплофазы в историческом развитии объясняется преимуществами диплоидного состояния перед гаплоидным. Благодаря гетерозиготности и рецессивности в диплоидном состоянии укрываются от естественного отбора, сохраняются и накапливаются разнообразные аллели. Это повышает объем генетической информации в генофондах популяций и видов, ведет к образованию резерва наследственной изменчивости, от которого зависят эволюционные перспективы. В то же время у гетерозигот вредные рецессивные аллели, не оказывая влияния на развитие фенотипа, не снижают жизнеспособность.

4.6. ПУТИ ПРИОБРЕТЕНИЯ ОРГАНИЗМАМИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Благодаря генетической рекомбинации, которая закономерно происходит в процессе гаметогенеза и при оплодотворении, половое размножение представляет собой эволюционно обусловленный механизм обмена наследственной информацией между организмами одного биологического вида. Некоторые факты из

формирования, когда мужская половая клетка приобретает свою окончательную структуру.

Гаметогенез отличается высокой производительностью. За время половой жизни мужчина продуцирует не менее 500 млрд. сперматозоидов. На пятом месяце эмбриогенеза в зачатке женской половой

области зоологии и особенно вирусологии и микробиологии указывают на то, что имеются пути приобретения биологической информации и от организмов других видов. Эта информация воспроизводится в фенотипе организма и обуславливает развитие признаков, закодированных в наследственном материале родителей. Так, в клетках пищеварительного дивертикула брюхоногого моллюска (*Elysia viridis*) сохраняются хлоропласты поедаемого водоросли (*Codium fragile*), в результате чего моллюск приобретает способность к фотосинтезу. Стрекаательные капсулы гидрондных полипов, которые поедаются некоторыми турбелляриями, не перевариваются, а перемещаются в эпителиальный пласт и используются червем в качестве орудия защиты. В классической зоологии такие примеры получили название **клептогенеза** или эволюции путем воровства.

Явление трансдукции заключается в том, что в генетический материал клетки-хозяина (бактериальной или эукариотической) встраивается нуклеиновая кислота вируса с фрагментом генома другой клетки. Превосходя таким путем биологическая информация вследствие редупликации чужеродной ДНК может передаваться в ряду клеточных поколений, а также воздействовать на состояние генетической системы клетки-хозяина, изменяя, например, частоту мутирования отдельных генов. Чужеродная ДНК может присутствовать в клетке в виде плазмид и эписом-фрагментов нуклеиновой кислоты, лишенных, в отличие от вирусных частиц, белковых чехлов. Плазмиды самостоятельны по отношению к хромосомам клетки-хозяина, а эписомы могут встраиваться в них. Биологическая информация плазмид и эписом, проявляясь в фенотипе, дает широкий круг признаков, включая устойчивость к антибиотикам.

Примеры проникновения в организм действующей биологической информации организмов из других таксонов, прежде всего вирусов, описаны у высших животных и человека. Так, сотрудники, длительно работавшие в онкологических лабораториях с вирусной опухолью кроликов — папилломой Шопа, имеют, как правило, пониженное содержание в плазме крови аминокислоты аргинина. Объясняется это тем, что вирус папилломы, которым «заражены» такие люди, несет ген синтеза аргиназы, катализирующей обмен аргинина. Будучи активным, этот ген обуславливает образование дополнительных молекул фермента. Описанный факт относится к широкой области так называемого «вирусоносительства» или «латентных вирусных инфекций». Вирус, присутствуя в клетках организма длительное время и не вызывая собственно патологических изменений, приводит к развитию некоторых фенотипических признаков. У человека известен генетический дефект, который проявляется в серьезных нарушениях развития и зависит от недостатка аргиназы. Открытие способа контролируемого «заражения» таких людей вирусом папилломы Шопа могло бы нормализовать их фенотип.

Половой процесс служит универсальным механизмом обмена генетической информацией между особями в пределах вида. Рассмотренные факты свидетельствуют о том, что количество и содержание информации, используемой различными организмами для развития и

жизнедеятельности, не всегда ограничивается той информацией, которая была ими приобретена от родителей. Существуют дополнительные пути приобретения биологической информации. Внеклеточная информация, получаемая в процессе размножения, обеспечивает развитие особей определенного морфофизиологического типа. Дополнительная информация по биологическому содержанию в значительной степени случайна и нередко нарушает реализацию собственной генетической информации хозяина. В связи с этим в эволюции возникли механизмы защиты от проникновения чужеродного наследственного материала. Примером может служить интерферон — белок, вырабатываемый клетками млекопитающих и птиц в ответ на внеклеточные вирусы и представляющий собой фактор неспецифического противовирусного иммунитета.

Глава 5 ГЕНЕТИКА

5.1. ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ

В последовательных поколениях возникают особи, подобные друг другу по морфологическим, физиологическим, биологическим и другим признакам, что обуславливается наследственностью — фундаментальной характеристикой живых форм, под которой понимают их свойство обеспечивать структурную и функциональную преемственность между поколениями. Поскольку структурные, функциональные и иные признаки организма формируются в процессе онтогенеза, наследственность является также механизмом наследия в ряду поколений способности к процессу индивидуального развития, типичному для особей конкретного биологического вида. Каждый вид организмов сохраняет в ряду поколений характерные черты строения и физиологии: утка выводит утят, пшеница воспроизводит пшеницу, человек рождает человека. Особо важная роль в обеспечении свойства структурно-функциональной преемственности между поколениями принадлежит хромосомам. Соответственно этому в качестве главной формы выделения хромосомную или ядерную наследственность. Передача потомку некоторых признаков и свойств происходит при помощи наследственных зачатков цитоплазмы. Это дает право говорить о цитоплазматической или внеядерной наследственности. Принципиальных различий между механизмами хромосомной и цитоплазматической наследственности не существует — обе формы основываются на передаче в ряду поколений дискретных единиц наследственности генов.

Организмы дочернего и родительского поколений, как правило, не бывают точными копиями друг друга вследствие изменчивости, которая, как и наследственность, служит фундаментальной характеристикой живого. Изменчивость проявляется в изменении от особи к особи или между особями разных поколений наследственных зачатков (генов), их сочетаний, индивидуального развития. Закономерности наследственности и изменчивости, биологические механизмы, их обеспечивающие, изучает генетика.



Рис. 27. Изображение на печатке записи о разведении лошадей в Туре 6000 лет назад.

Наследственность и изменчивость тесно связаны с размножением и индивидуальным развитием и служат необходимыми предпосылками процесса эволюции. Благодаря изменчивости существует разнообразие живых форм и, следовательно, возможность освоения различных сред обитания, «всеобщность жизни» (В. И. Вернадский). Наследственность сохраняет эволюционный слух биологического вида в поколениях.

Первые генетические представления формировались в связи с сельскохозяйственной и медицинской деятельностью людей. Исторические документы свидетельствуют, что уже 6000 лет назад в животноводстве составлялись родословные (рис. 27). Наблюдения о наследуемых патологических признаках, например повышенной кровоточивости у лиц мужского пола, отражены в религиозных документах, в частности, в Талмуде (4—5 век до н. э.). Развитие племенного дела и семеноводства во второй половине XIX века, опубликование Ч. Дарвином учения о происхождении видов стали стимулами к изучению явлений наследственности и изменчивости. Совершается ряд открытий, занимающих в последующем важное место в системе генетических знаний. Так, описывается прямое деление соматических клеток, обращается внимание на особые ядерные структуры хромосомы, устанавливается постоянство их числа и индивидуальных морфологических черт в клетках организмов одного вида, а также редукция числа хромосом во время образования половых клеток. В 1865 г. Г. Мендель опубликовал работу «Опыты над растительными гибридами», в которой сформулировал ряд фундаментальных генетических законов.

Официальной датой рождения генетики считают 1900 г., когда были



Г. Мендел (1822–1884)



Т. Г. Морган (1866–1945)



Н. И. Вавилов (1887–1943)

1921
молекулы (Н. К. Кольцов), указывается на связь между генами и ферментами (А. Гаррод). Была начата разработка основ генетики популяций организмов (Г. Харди, В. Вайнберг, С. С. Четвериков). Устанавливается наследственная природа и проводится клинический анализ некоторых наследственных заболеваний. Разрабатывается методика медико-генетического консультирования населения (С. Н. Давиденков).



Н. К. Кольцов (1872–1940)



С. С. Четвериков (1880–1959)

Решающее значение для развития генетики на настоящем этапе имеют открытие «вещества наследственности» — ДНК, расшифровка биологического кода, описание механизма биосинтеза белка.

5.1.1. Основные направления генетики человека

Исторически интерес медицины к генетике формировался первоначально в связи с наблюдениями за наследуемыми патологическими признаками. Во второй половине XIX века английский биолог Ф. Гальтон выделил в наследственности человека как самостоятельный предмет исследования. Он же предложил ряд специальных методов генетического анализа — генеалогический, близнецовый, статистический. Изучение закономерностей наследования нормальных и патологических признаков и сейчас занимает ведущее место в генетике человека. При этом предметом непосредственного изучения служат как качественные (дискретные), так и количественные показатели организмов. Долгое время маркерами в исследованиях генетических закономерностей были морфологические или клинические признаки. Обнаружение взаимосвязи между генами и ферментами



С. Н. Давиденков (1880–1961)

привело к созданию биохимической и молекулярной генетики. Тот факт, что белок является первичным продуктом функциональной активности гена, обусловило интенсивное развитие этого направления в наши дни. Аналогично объясняется прогресс иммуногенетики, изучающей генетические основы иммунных реакций организма человека. Выяснение первичного биохимического нарушения, приводящего через ряд промежуточных этапов к наследственному заболеванию, облегчает поиск путей коррекции соответствующих клинических проявлений. Так, заболевание фенилкетонурии, обусловленное недостаточным синтезом фермента фенилаланингидроксилазы и, следовательно, нарушенным обменом аминокислоты фенилаланина, поддается лечению, если из пищи исключить эту аминокислоту.

Наряду с наследственными болезнями выявлены заболевания с наследственным предрасположением (сахарный диабет, язвенная и гипертоническая болезни, некоторые формы психических болезней). Изучение соотносительной роли генетических факторов и факторов среды в развитии заболеваний с наследственным предрасположением представляет собой один из ведущих разделов медицинской генетики¹.

Наследственные болезни и заболевания с генетической предрасположенностью зависят от наличия неблагоприятных аллелей генов или их сочетаний. Популяционная генетика изучает распределение аллелей отдельных генов в группах людей, закономерности изменения этого распределения во времени и по территории, причины неравномерного распределения аллелей. Это позволяет прогнозировать число некоторых наследственных заболеваний в поколениях и целенаправленно планировать медицинские мероприятия. Так, аллель, обуславливающий развитие фенилкетонурии, о которой шла речь выше, встречается существенно чаще в генотипах ирландцев и шотландцев, чем англичан. При этом предки многих семей, например из юго-восточной Англии, в которых наблюдаются больные фенилкетонурией, — также выходцы из Ирландии и Шотландии. Большая или меньшая заболеваемость болезнью с наследственным предрасположением (степень риска) в различных группах людей также может зависеть от неравномерного распределения в популяциях тех или иных аллелей. К развитию ишемической болезни сердца предрасполагает, например, повышенное содержание в крови холестерина. Этот признак контролируется доминантным аллелем определенного гена. У лиц с названным аллелем рано (до 30 лет) появляются приступы стенокардии, к 50-ти годам у них развивается ишемическая болезнь сердца и около половины подобных больных к 60-ти годам погибает.

¹ Медицинская генетика — частный раздел генетики человека (антропогенетика), изучающий закономерности развития наследственных заболеваний, а также разрабатывающий методы их диагностики и коррекции. Так как генетические механизмы наследственных болезней и нормальных свойств одинаковы, ряд авторов считают выделение этого раздела условным (М. Е. Лобашев).

В эукариотических клетках гены распределены между хромосомами. Разработка методов хромосомного анализа, изучение структурно-функциональных характеристик хромосом, их картирование по присутствию генов, выяснение роли отдельных хромосом в индивидуальном развитии составляют задачи цитогенетики. Достижения цитогенетики используются для диагностики и изучения хромосомных болезней, которые представляют собой пороки развития вследствие изменений в клетках числа хромосомных наборов, количества хромосом или их структуры. Табл. 6 дает представление о зависимости частоты самопроизвольных выкидышей и мертворождений от хромосомных изменений.

Таблица 6. Частота хромосомных аномалий среди спонтанных аборт, мертворожденных и живорожденных

Группа	Число обследованных	Хромосомные аномалии	
		абс. число	%
Спонтанные аборты	4 209	1775	42,2
Мертворожденные	283	17	6,0
Живорожденные	28 828	202	0,7

Изменения в генетическом материале могут возникнуть под воздействием факторов окружающей среды, которые необходимо исследовать на мутагенное действие. Важными разделами этого направления являются радиационная генетика и исследования по мутагенному действию химических соединений. Значение последнего раздела видно из того факта, что около 10% веществ, ежегодно поступающих в обращение в виде средств борьбы с насекомыми, промышленных соединений, лекарств, пищевых добавок, способны вызывать в клетках человека мутации.

Индивидуальные и групповые особенности реакций людей, различающихся генетически, на терапевтические воздействия изучает фармакогенетика. Она вскрывает наследственные факторы изменчивости, эффективности и выраженности побочных действий лекарств у разных лиц.

Наряду с проблемами генетики человека существенный вопрос для медицины представляют генетические вопросы биологии возбудителей инфекционных заболеваний — вирусов, бактерий. Важное место занимают проблемы изменчивости и разнообразия штаммов (разновидностей) возбудителей, выработки иммунитета, устойчивости к антибиотикам и другим лекарственным препаратам. Изучение генетики микроорганизмов имеет большое значение в микробиологической промышленности для организации производства биохимических продуктов путем синтеза их подходящими штаммами бактерий.

5.1.2. Генетика человека и евгенические программы

Наследственность и изменчивость зависят от наличия, перераспределения и изменений биологической информации, которую вид накопил в процессе эволюции и которая отличается большим разнообразием. Наряду с генами, обеспечивающими оптимальное выполнение функций и высокий уровень жизнеспособности в целом, имеются гены, снижающие жизнеспособность или даже вызывающие гибель организма. В последней четверти XIX века Ф. Гальтон поставил вопрос о развитии особой науки — евгеники (от греч. *eu* — хороший, *genesis* — род, происхождение). Ее задачей должно было стать улучшение человеческого рода путем повышения в генотипе количества полезных аллелей (особенно генов талантливости, гениальности) и снижения доли вредных. Достичь этого предполагалось систематическим избирательным размножением одаренных людей и ограничением репродукции асоциальных индивидуумов, например, преступников. Такое размножение должно регламентироваться законодательными актами.

Попытки воплощения евгенической идеи на практике имели место в странах Западной Европы и Северной Америки в первые десятилетия текущего столетия. Они показали бесперспективность и опасность решения социальных задач, используя биологические механизмы. Законы об ограничении браков, деторождения, о проведении принудительной стерилизации, принятые в двадцати штатах США, вызвали бурные протесты и через 1—2 года были фактически упразднены. Концепция «расовой гигиены» использовалась нацистами фашистской Германии в качестве оправдания их человеконенавистнической политики, решительно осужденной человечеством. Евгенические программы полностью дискредитировали евгенику как науку, что явилось следствием ошибочности теоретических и философских принципов, из которого исходили основоположники евгеники, известного примитивизма генетических представлений того времени, игнорирования качественного своеобразия социальной формы движения материи.

Сейчас очевидно, что выполнение евгенических программ на основе избирательного размножения по организационным соображениям нереально даже в той части, в какой они направлены на снижение доли вредных генов. По мнению популяционных генетиков каждый человек в среднем несет 2—4 летальных рецессивных аллеля, которые приводят в гомозиготном состоянии к смерти индивидуума. Для того чтобы эти аллели не пропустить в следующее поколение, необходимо обеспечить участие в размножении лишь одного из каждых 55 мужчин, предлагая ему выбор партнера всего из 2% женской популяции. При сохранении возможности вступить в брак всем членам популяции для достижения названного результата требуется ограничить деторождение одной супружеской парой на каждые 2980 пар. При увеличении числа нежелательных аллелей до 10 (4 летальных и 6 полуметальных) последняя цифра возрастает до 485 млн. супружеских пар.

Интерес к евгенике способствовал разработке некоторых вопросов антропогенетики. В целом же способы и результаты реализации

евгенических программ бросили тень на генетику человека как таковую, что существенно затормозило развитие этой важнейшей области науки о наследственности и изменчивости.

Современная генетика, молекулярная биология и медицина располагают средствами манипулирования с наследственным материалом, намного превосходящими по своим возможностям ограничение браков. Это искусственное осеменение и зачатие «в пробирке» с последующим перемещением зародыша в матку женщины-реципиента, отбор зародышей на ранних стадиях развития, генетическая инженерия, пересадка ядра соматической клетки в цитоплазму яйцеклетки с гарантией развития полноценной особи. Важно, однако, понимать, что биологические способы воздействия с целью улучшения человеческого общества неприемлемы, какую бы конкретную форму они ни принимали. В этом смысле возврат к евгенике невозможен. Но генетика и медицина не могут быть освобождены от ответственности за здоровье потомства. Действительно, в настоящее время в мире 4—5% детей рождаются с наследственными нарушениями, 10—20% детской смертности обусловлено наследственной патологией, 25—30% коек в детских больницах заняты пациентами с наследственными болезнями. Расходы общества на содержание только больных болезнью Дауна равны затратам на борьбу с гриппом. В клинике кожных болезней описано около 250 наследственных заболеваний, глазных болезней — более 200, нервных болезней — около 200. Общее количество известных наследственных болезней превышает 1500. В этом вопросе современная медицина ориентируется прежде всего на профилактику наследственных болезней путем медико-генетического консультирования, обнаружения гетерозиготных носителей неблагоприятных рецессивных аллелей, советов супружеским парам с повышенным риском рождения больного ребенка, разъяснения нежелательности поздних браков и деторождений (табл. 7).

Таблица 7. Вероятность рождения ребенка с болезнью Дауна у матерей разного возраста (Англия, 1954)

Возраст женщины, годы	Частота болезни Дауна среди новорожденных (на 10 000)
15—19	3
20—24	4
25—29	4
30—34	11
35—39	33
40—44	124
45 и более	312

Этой же цели служат медико-просветительные и социальные мероприятия. К ним относятся разъяснение нежелательности и запрещение близкородственных браков, законодательные акты, направленные против загрязнения окружающей среды мутациями или ужесточающие контроль на мутагенное действие химических соединений

промышленного и бытового назначения. Генетика и медицина в борьбе за здоровье людей в каждом поколении учитывают, что существенное влияние на проявление положительных и отрицательных наследственных свойств, оказывает среда, в которой происходит развитие человека. Исходя из этого принципа, Н. К. Кольцов (1929) выделил новое направление в практической генетике человека — евфенику — науку о благоприятном проявлении наследственных задатков.

5.2. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

5.2.1. Структурно-функциональные уровни организации наследственного материала эукариот

Наследственность и изменчивость обеспечивают: 1) индивидуальное (дискретное) наследование и изменение отдельных признаков; 2) воспроизведение в особях каждого поколения всего комплекса морфофункциональных характеристик организмов конкретного биологического вида; 3) перераспределение у видов с половым размножением в процессе воспроизведения наследственных задатков, в результате чего потомок имеет сочетание признаков, отличное от их сочетания у родителей. Закономерности наследования и изменчивости признаков и их совокупностей вытекают из принципов структурно-функциональной организации генетического материала. Различают три уровня организации наследственного материала эукариотических организмов: генный, хромосомный и геномный (уровень генотипа).

Элементарной структурой генного уровня служит ген. Передача генов от родителей потомку необходима для развития у него определенных признаков. Хотя известно несколько форм биологической изменчивости, только нарушение структуры генов изменяет смысл наследственной информации, в соответствии с которой формируются конкретные признаки и свойства. Благодаря наличию генного уровня возможно индивидуальное, раздельное (дискретное) и независимое наследование и изменения отдельных признаков.

Гены клеток эукариот распределены группами по хромосомам. Это структуры клеточного ядра, которым свойственна индивидуальность и способность к самовоспроизведению с сохранением в ряду поколений индивидуальных черт строения. Наличие хромосом обуславливает выделение хромосомного уровня организации наследственного материала. Размещение генов в хромосомах влияет на соотносительное наследование признаков, делает возможным воздействия на функцию гена со стороны его ближайшего генетического окружения — соседних генов (о сцепленном наследовании и эффекте положения см. 5.2.4. и 5.2.5.). Хромосомная организация наследственного материала служит необходимым условием перераспределения наследственных задатков родителей в потомках при половом размножении.

Несмотря на распределение по разным хромосомам, вся совокупность генов в функциональном отношении ведет себя как целое, образуя единую систему, представляющую геномный (генотипический) уровень организации наследственного

материала. На этом уровне происходит широкое взаимодействие и взаимовлияние наследственных задатков, локализуемых как в одной, так и в разных хромосомах. Итогом является взаимосоответствие генетической информации разных наследственных задатков и, следовательно, сбалансированное по времени, месту и интенсивности развития признаков в процессе онтогенеза. Функциональная активность генов, режим репликации и мутационных изменений наследственного материала также зависят от характеристик генотипа организма или клетки в целом. Об этом свидетельствует, например, относительность свойства доминантности.

5.2.2. Ген и его свойства

В процессе жизнедеятельности организма наследственный материал функционирует, редуцируется, испытывает изменения мутационного или рекомбинационного характера. Классики генетики предполагали, что элементарной единицей этих процессов служит одна и та же структура — ген. В их представлениях он соответствовал наследственным задаткам, открытым Г. Менделем. Выход генетики на молекулярный уровень исследования лишил ген положения единицы редупликации, мутирования и рекомбинации. В настоящее время ген рассматривается как единица функционирования наследственного материала. Это означает, что передача генов в ряду клеточных или организменных поколений достигается материальная структурно-функциональная преемственность, наследование потомками признаков родителей.

Здесь целесообразно дать определение понятию «признак». Под признаком понимают единицу морфологической, физиологической, биохимической, иммунологической, клинической и любой другой дискретности организма, т. е. любое отдельное качество или свойство, по которому одну особь можно отличить от другой. Морфофизиологические и клинические признаки более сложны по сравнению с биохимическими или иммунологическими, которые сводятся к отдельным белкам. Сложность морфологических и клинических признаков зависит от того, что они генетически опосредуются через синтез нескольких ферментов, иммунопротеинов и т. д. Лишь по осуществлении ряда биохимических реакций, катализируемых этими ферментами, в организме появляется соответствующий признак. Примером этому служит повышенная чувствительность к солнечным лучам и опухоли кожи, что типично для клиники наследственного заболевания пигментной ксеродермы. Долгое время считали, что названные признаки определяются самостоятельными генами, однако в настоящее время выяснено, что наследуется дефект фермента биохимической системы восстановления молекулы ДНК от поражений ультрафиолетовым излучением. Сходные уточнения первичных звеньев, определяемых генетически непосредственно, будут, по-видимому, сделаны в отношении большинства, если не всех сложных признаков.

По химической природе ген представляет фрагмент молекулы ДНК,

который содержит информацию о последовательности аминокислот в определенном полипептиде или нуклеотидов в рибонуклеиновых кислотах (рибосомных, транспортных)¹. В современной генетике указанный фрагмент ДНК обозначается термином «цистрон».

Ген как единица функционирования наследственного материала имеет ряд свойств. Одно из них — дискретность действия, т. е. развитие различных признаков контролируется разными генами, локализация которых в хромосомах не совпадает. Ген как дискретная единица наследственности отличается стабильностью (постоянством) — при отсутствии мутации он передается в ряду поколений в неизменном виде.

Действие генов специфично в том смысле, что каждый из них обуславливает развитие определенного признака или их группы. Способность отдельных генов обеспечивать развитие одновременно нескольких признаков называется плейотропией или плейотропным эффектом. Примером плейотропного эффекта гена у человека служит синдром Марфана. Хотя это наследственное заболевание зависит от присутствия в генотипе одного измененного гена, оно характеризуется в типичных случаях триадой признаков: подвывихом хрусталика глаза, аневризмой аорты, изменениями опорно-двигательного аппарата в виде «паучьих пальцев», деформированной грудной клеткой, высоким сводом стопы. Все перечисленные признаки являются сложными. По-видимому, в основе их лежит один и тот же дефект развития соединительной ткани.

Так как продуктом функции гена наиболее часто является белок-фермент, выраженность плейотропного эффекта зависит от распространенности в организме биохимической реакции, которую катализует фермент, синтезируемый под генетическим контролем данного гена. Распространенность поражений в организме в случае наследственного заболевания тем больше, чем выраженнее плейотропный эффект измененного гена. Примеры участия в развитии одного сложного признака сразу нескольких генов будут рассмотрены ниже.

Большинство генов существует в виде двух или большего числа альтернативных (взаимоисключающих) вариантов — аллелей. Все аллели данного гена локализируются в одной и той же хромосоме, в определенном ее участке, именуемом локусом. Альтернативный характер аллельных генов заключается в том, что одновременно в соответствующем локусе хромосомы может находиться лишь один из всех возможных аллелей конкретного гена. Серия аллелей возникает путем мутаций в одном и том же локусе. В силу этого аллели отличаются друг от друга содержанием наследственной информации о признаке, развитие которого контролирует ген. Показателен пример с гемоглобинами человека, которых к настоящему времени идентифицировано более 100. Белковая часть нормального гемоглобина взрослых людей (*HbA*) представлена α - и β -полипептидами, каждый из которых повторен дважды. α -Полипептид образо-

ван 141, а β -полипептид — 146 аминокислотными остатками. Более 80 вариантов гемоглобина отличаются друг от друга одним аминокислотным остатком в α - или β -полипептиде, что указывает на мутационную природу аллелей, контролирующих их синтез. *HbS* отличается от нормального *HbA* наличием в шестом положении полипептида валина, а *HbC* — лизина вместо остатка глутаминовой кислоты. Эти минимальные отличия меняют свойства гемоглобина настолько, что образование в организме исключительно *HbS* или *HbC* приводит к заболеванию анемией. Генетико-биохимический анализ показал, что из трех названных гемоглобинов одновременно в организме человека образуется только два. Обнаружены следующие варианты: *HbS/HbS* (серповидноклеточная анемия) или *HbC/HbC* (анемия в более легкой форме), а также *HbA/HbS*, *HbA/HbC* (клинически здоровые люди) и *HbS/HbC* (анемия). Это доказывает, что синтез *HbA*, *HbS* и *HbC* контролируется генами, занимающими один и тот же локус, т. е. аллельными.

В приведенном примере присутствие в организме человека двух разных аллелей приводит к образованию обоих вариантов β -полипептида гемоглобина: *HbA* и *HbS*, *HbA* и *HbC*, *HbS* и *HbC*. Аллели, в одинаковой мере функционально активные в случае их совместного присутствия в генотипе, называются кодоминантными. Аллель, функциональная активность которого не зависит от наличия в организме другого аллеля данной серии, называется доминантным. Аллель, обеспечивающий развитие признака лишь в отсутствии других аллелей данного гена, обозначают как рецессивный. Так, пигментация радужной оболочки глаза, кожных покровов, волос человека зависит от образования черного пигмента меланина. Соответствующий ген представлен двумя аллелями. Первый (доминантный), присутствуя даже в единственном экземпляре, проявляет себя в обязательном порядке, вызывая синтез меланина. Второй аллель (рецессивный) исключает возможность синтеза меланина (аллель-альбинизма) и проявляет себя лишь в отсутствие первого. Одной из форм взаимодействия аллельных генов является неполное доминирование, которое заключается в ослаблении действия доминантного аллеля в присутствии рецессивного. Так, активность фермента фенилаланингидроксилазы у носителей одновременно нормального и аномального (рецессивного) аллелей выше, чем у больных фенилкетонурией, имеющих два аномальных аллеля, но ниже, чем у носителей двух нормальных аллелей. Неполное доминирование отражает собой, по-видимому, дозированность действия доминантных аллелей.

Доминантность и рецессивность относительны. Так, развитие кожной складки над верхним веком (так называемое третье веко или эпикант) контролируется аллелем, проявляющим свойство доминантности у представителей монголоидной расы и рецессивности — у бушменов и готтентотов. Аллель роста волос на голове ведет себя как доминантный у женщин и рецессивный у мужчин. При массивном введении женщине в лечебных целях мужского полового гормона этот аллель нередко начинает проявлять свойство рецессивности, что

¹ Современная молекулярно-биологическая концепция тонкой структуры гена изложена ниже (см. 5.2.10).

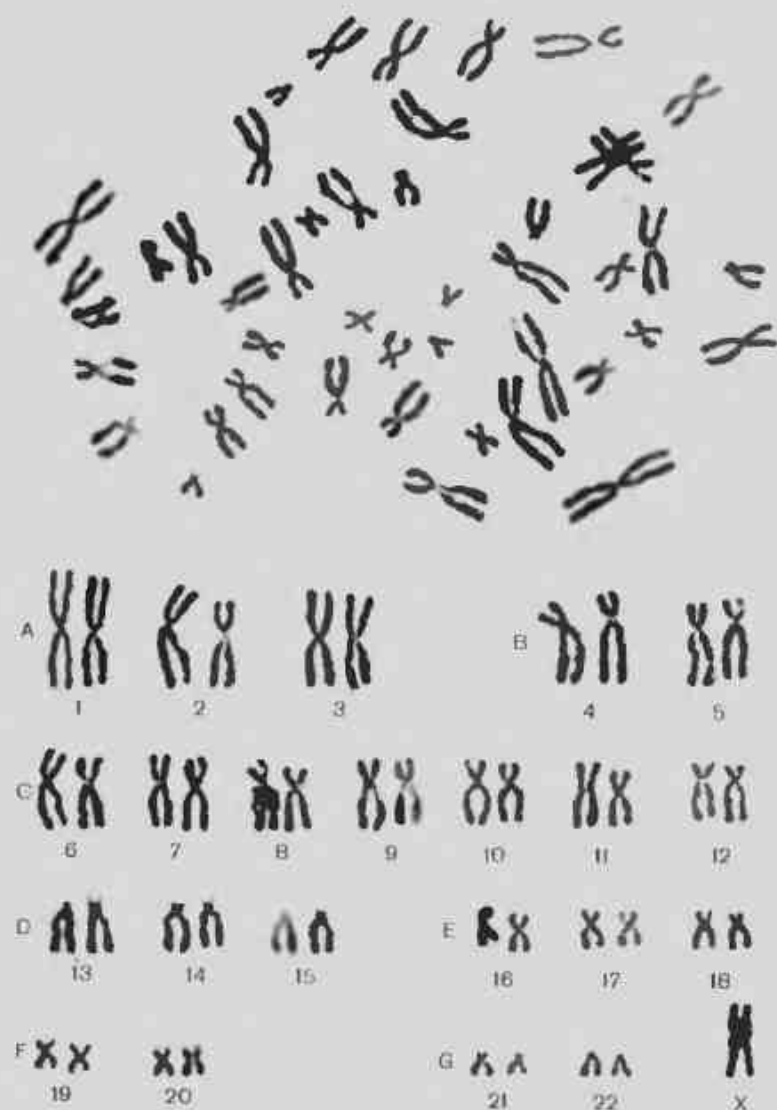


Рис. 28. Хромосомный набор больной с синдромом Шерешевского—Тернера (моносомия по паре половых хромосом).

а — кариотип.

приводит к нежелательному побочному эффекту в виде облысения. Последний пример показывает, что свойства доминантности и рецессивности зависят от условий функционирования аллелей. Поэтому названные свойства правильнее относить не к аллелям непосредственно, а к определяемым ими признакам. В табл. 8 перечислены некоторые

доминантные и рецессивные признаки человека.

Поскольку каждому гену соответствует строго определенный локус в одной из хромосом, понятно, что в гаплоидном хромосомном наборе содержится по одному, а в диплоидном — по два аллеля одной серии. В последнем случае при наличии двух одинаковых аллелей говорят о гомозиготном состоянии организма, а при наличии разных аллелей — о гетерозиготном. Сказанное относится к генам, расположенным в аутосомах. Так как генный состав половых хромосом X и Y совпадает лишь в небольшой своей части, для организма мужчины по многим генам X-хромосомы и некоторым генам Y-хромосомы создается гемизиготное состояние. В этом случае даже в диплоидном хромосомном наборе ген представлен одним аллелем.

От аллелей зависит генетический полиморфизм, наследственное разнообразие особей определенного вида. Благодаря множественному аллелизму генов создается резерв наследственной изменчивости, определяющий эволюционные перспективы.

Действие гена дозировано. Присутствуя в клетках организма в одном экземпляре, аллель обеспечивает

развитие соответствующего признака до известного количественного предела. Параллельно увеличению «дозы» аллеля нарастает количество признака. Так, синтез витамина А в клетках эндосперма кукурузы контролируется доминантным аллелем Y. Поскольку рассматриваемые клетки содержат тройной набор хромосом, в них возможны следующие варианты количества «дозы» аллеля Y: YYY, YYy, Yyy, yyy. Содержание витамина А в эндосперме перечисленных растений составляет, соответственно, 7,50; 5,00; 2,25; 0,05 единиц. Некоторые хромосомные болезни человека возникают вследствие изменения «дозы» генов определенных хромосом. К развитию синдрома Шерешевского—Тернера, например, ведет утрата клетками организма одной из пары половых хромосом (рис. 28), тогда как при болезни Дауна имеет место увеличение до трех «доз» генов 21 хромосомы (рис. 29). Описаны также утрата или увеличение части хромосомы. К примеру, синдром «кошачьего крика» развивается в случае потери фрагмента короткого плеча хромосомы 5.

Определенная «дозировка» генов в онтогенезе необходима для нормального развития. В этом убеждает обязательная функциональная



Рис. 28. Продолжение
б — фотография

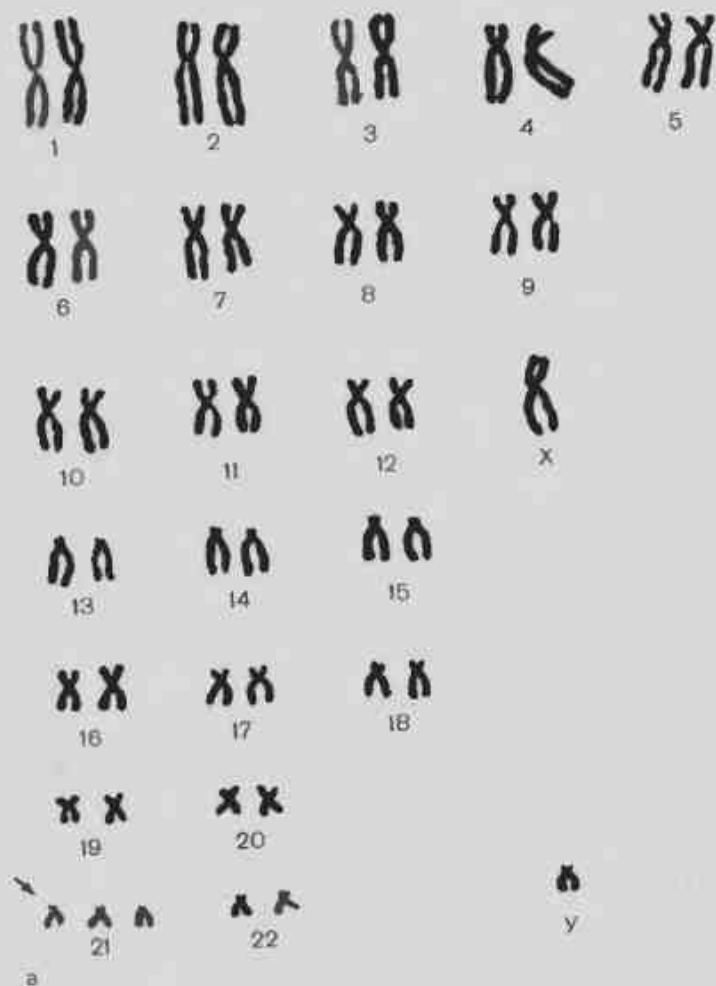


Рис. 29. Хромосомный набор при болезни Дауна (трисомия по 21 паре аутосом).
а — кариотип; б — фенотип.

Таблица 8. Доминантные и рецессивные признаки человека

Признак	Доминантные	Рецессивные
Глаза	Большие	Маленькие
Цвет глаз	Карие	Голубые
Разрез глаз	Прямой	Косой
Тип глаз	Монголоидный	Европеоидный
Острота зрения	Близорукость	Нормальное
Верхнее веко	Нависающее (эпикант)	Нормальное
Ямочки на щеках	Есть	Нет
Уши	Широкие	Узкие
Подбородок	Длинный	Короткий
	Прямой	Отступающий назад
	Широкий	Узкий и острый
	Имеется	Отсутствует
Выступающие зубы и челюсти	Есть	Нет
Шель между резцами	С мелкими завитками	Выщипсы, волнистые
Волосы	Жесткие, прямые, «ежик»	Прямые, мягкие
	Выщипсы	Волнистые или прямые
Поседение волос	В возрасте 25 лет	После 40 лет
Облысение	У мужчин	У женщин
Белая прядь волос над лбом	Имеется	Отсутствует
Рост волос по средней линии лба	Есть	Нет
Мохнатые брови	Есть	Нет
Нижняя губа	Толстая и отвисающая	Нормальная
Способность загибать язык назад	Есть	Нет
Способность свертывать язык трубкой	Есть	Нет
Зубы при рождении	Имеются	Отсутствуют
Кожа	Толстая	Тонкая
Цвет кожи	Смуглый	Белый
Веснушки	Есть	Нет
Кисть	С 6 или с 7 пальцами	С 5 пальцами
Преобладающая рука	Правая	Левая
Узоры на коже пальцев	Эллиптические	Циркулярные
Антигены системы АВО	А, В	0
Голос (у женщин)	Срывано	Альт
Голос (у мужчин)	Бас	Тенор
Абсолютный музыкальный слух	Имеется	Отсутствует
Наследственная глухота	Отсутствует	Имеется

инактивация комплекта генов одной из X-хромосом в клетках женского организма, которая происходит после 16 сут. внутриутробного развития путем ее гетерохроматизации и превращения в тельце полового хроматина (рис. 30).

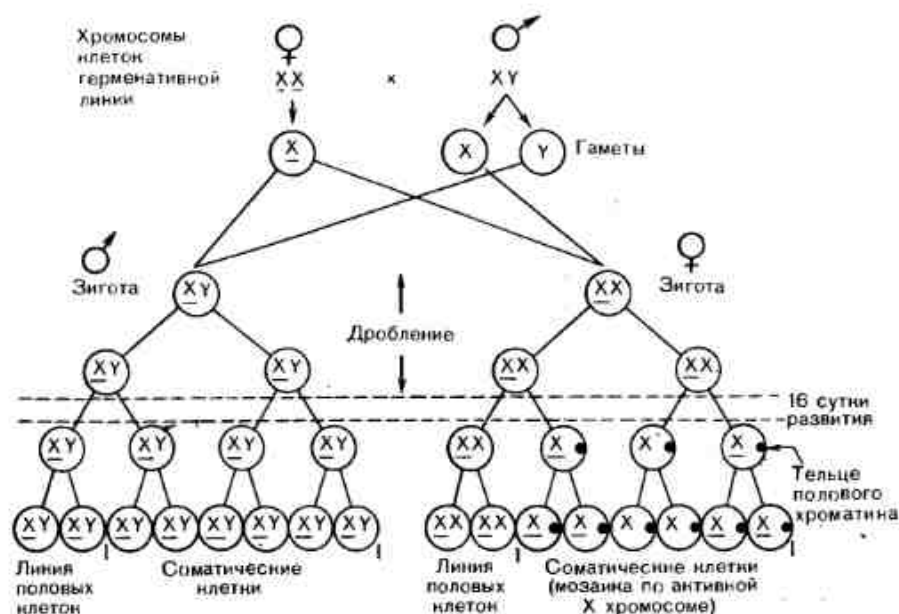


Рис. 30. Функциональная инактивация одной из пары X-хромосом в онтогенезе женщины (подчеркнута X-хромосома, полученная от матери).

5.2.3. Закономерности наследования, установленные Г. Менделем

Выдающийся вклад Г. Менделя в науку состоит в экспериментальном доказательстве наличия единиц наследственности (наследственных задатков, генов) и описании их важнейших свойств — дискретности, стабильности, специфичности, аллельного состояния.

Разработав и применив в опытах на растениях гибридологический метод, Г. Мендель, анализируя результаты моно- и дигибридных скрещиваний гороха, пришел к заключению, что: 1) развитие признаков зависит от передачи потомкам наследственных задатков; 2) указанные задатки передаются в ряду поколений, не утрачивая своей индивидуальности, т. е. характеризуются постоянством; 3) наследственные задатки, контролирующие развитие конкретного признака, парные — один из них переходит к потомку от материнского, второй — от отцовского организма; в функциональном отношении эти задатки проявляют свойства доминантности и рецессивности; 4) в процессе образования половых клеток парные наследственные задатки попадают в разные гаметы (закон чистоты гамет); восстановление пар таких задатков происходит в результате оплодотворения; 5) материнский и отцовский организмы в равной мере участвуют в передаче своих наследственных задатков потомку.

Эти положения отражают общие принципы организации наследственного материала: 1) дискретное определение развития наследуемых

признаков; 2) относительная стабильность наследственных единиц; 3) аллельное состояние наследственных единиц.

Из этих принципов вытекают правила (законы) наследования, сформулированные Г. Менделем: 1) единообразие признака у гибридов первого поколения; 2) расщепление альтернативных вариантов признака среди особей второго поколения; 3) независимое комбинирование признаков родителей в потомках. Генетические закономерности, впервые открытые Г. Менделем, описывают правила независимого наследования, в основе которого лежит наличие дискретных единиц наследственности генов.

Признаки, наследование которых следует закономерностям, установленным Г. Менделем, называются менделирующими. Некоторые менделирующие признаки человека перечислены в табл. 8. Общее количество их, известных к 1975 г., составило более 2300. Все менделирующие признаки дискретны и контролируются моногенно, т. е. одним геном.

5.2.4. Хромосома. Положения хромосомной теории наследственности

Хотя результаты опытов Г. Менделя свидетельствуют о передаче в ряду поколений отдельных, обособленных единиц наследственности, они ничего не говорят об их физической природе и расположении в половых или соматических клетках. Вскоре после повторного открытия в 1900 г. закономерностей Г. Менделя был отмечен параллелизм в наследовании признаков при моно-, ди- и полигибридных скрещиваниях и поведении хромосом клеточного ядра в процессе гаметогенеза и при оплодотворении (рис. 31). В анафазе 1-го мейотического деления число хромосом редуцируется вдвое. При расхождении к полюсам хромосомы разных гомологичных пар перемещаются независимо друг по отношению к другу и, следовательно, комбинируются в дочерних клетках случайным образом. В результате оплодотворения хромосомы яйцеклетки и сперматозоида объединяются в удвоенном наборе хромосом зиготы. Из указанного параллелизма следует, что: 1) развитие альтернативных вариантов признака обусловливается аллельными генами, локализуемыми в гомологичных хромосомах; 2) гаметы, имея лишь по одной хромосоме из каждой гомологичной пары, несут по одному аллелю соответствующего гена; 3) гены, контролирующие развитие признаков, наследуемых независимо, размещаются в нехомологичных хромосомах. Эти заключения убеждают в хромосомной локализации генов.

Наряду с признаками, наследуемыми независимо, обнаружены признаки, наследуемые совместно (сцепленно). Экспериментальное исследование этого явления, проведенное Т. Г. Морганом и его группой (1910—1916), подтвердило хромосомную локализацию генов и легло в основу хромосомной теории наследственности. В работах на плодовой мушке было установлено, что гены по признаку совместной их передачи потомкам подразделяются на 4 группы. Число таких «групп сцепления» равно количеству хромосом в гапло-

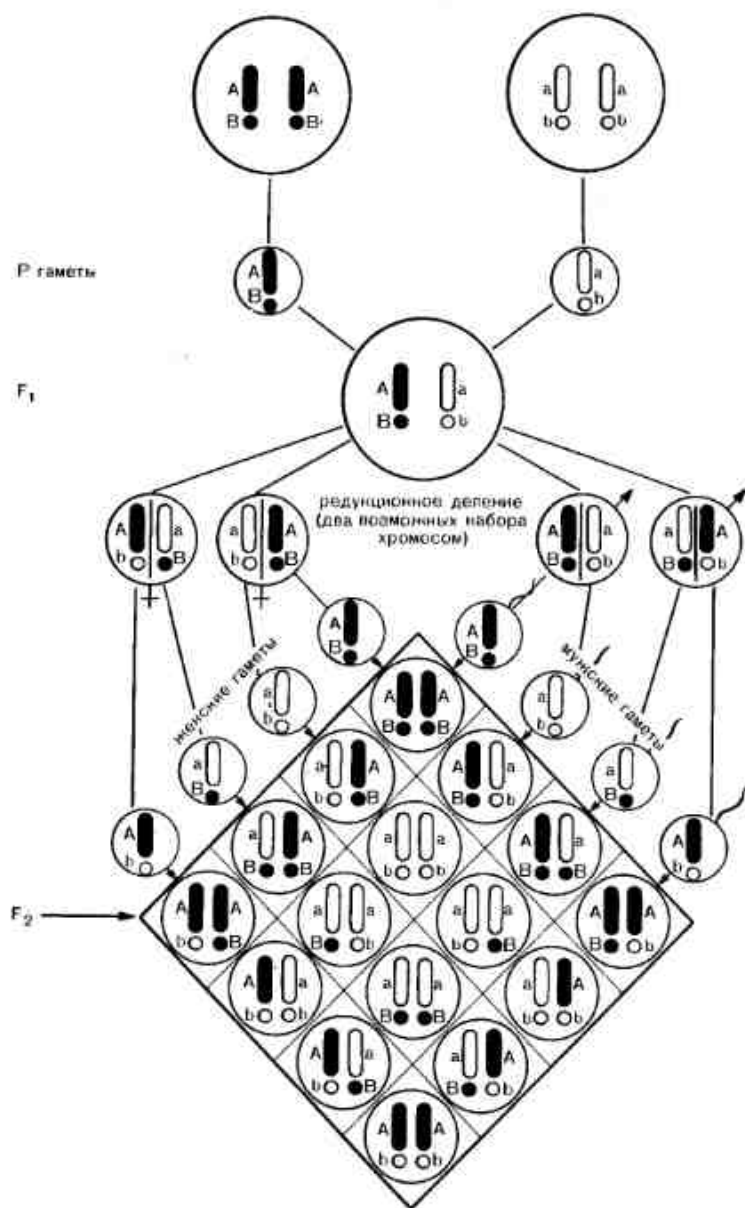


Рис. 31. Схема независимого распределения признаков при дигибридном скрещивании.

A, B, a, b — доминантные и рецессивные аллели, контролирующие развитие двух признаков; P гаметы — половые клетки родителей; F₁ — гибриды 1-го поколения; F₂ — гибриды 2-го поколения.

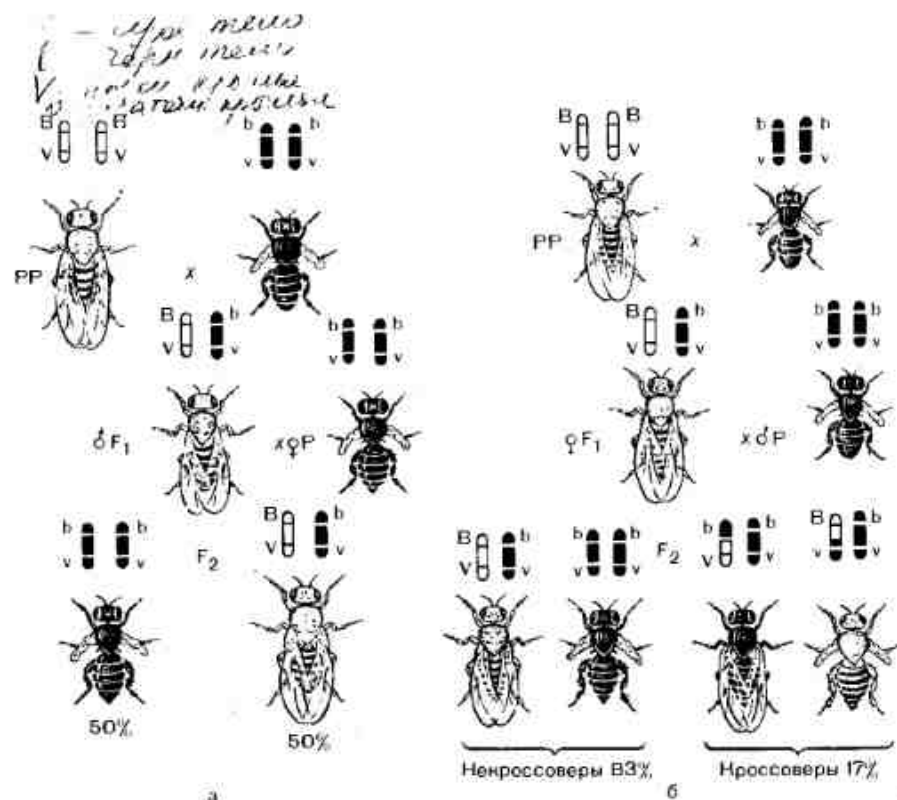


Рис. 32. Сцепленное наследование генов окраски тела и состояния крыльев у плодовой мухи.

Ген серого цвета тела (B) доминирует над геном черного цвета тела (b), ген нормальной длины крыльев (V) — над геном коротких крыльев (v). B и V находятся в одной хромосоме.

а — полное сцепление признаков вследствие отсутствия перекреста хромосом у самок дрозофилы: PP — самка серая с нормальными крыльями (BBVV) скрещена с черным короткокрылым самцом (bbvv); F₁ — серый самец с нормальными крыльями (BbVv) скрещен с черной короткокрылой самкой (bbvv); F₂ — поскольку у самок не происходит кроссинговера, рождаются два варианта потомков: 50% — черных короткокрылых и 50% — серых с нормальными крыльями; б — неполное (частичное) сцепление признаков вследствие перекреста хромосом у самок дрозофилы: PP — самка серая с нормальными крыльями (BBVV) скрещена с черным короткокрылым самцом (bbvv); F₁ — серая самка с нормальными крыльями (BbVv) скрещена с черным короткокрылым самцом (bbvv); F₂ — поскольку у самок происходит кроссинговер гомологичных хромосом, образуется четыре типа гамет и рождаются четыре варианта потомков: некроссоверы — серые с нормальными крыльями (BbVv) и черные короткокрылые (bbvv), кроссоверы — черные с нормальными крыльями (bbVv), серые короткокрылые (Bbvv).

идном наборе. Можно было заключить, что развитие признаков, которые наследуются сцепленно, контролируется генами одной хромосомы. Этот вывод обосновывается также данными следующих наблюдений. Скрещивание серой мухи (B)¹ с нормальными крыльями (V) и черной мухи (b) с зачаточными крыльями (v) дает в первом поколении серых гибридов с нормальными крыльями (Bb/Vv). При скрещивании самца-гибрида 1-го поколения (Bb/Vv) с черной самкой с зачаточными крыльями (bb/vv) рождаются особи 2 видов, аналогичных исходным родительским формам, причем в равном количестве (рис. 32, а).

¹ Буквами латинского алфавита в генетике обозначают аллели гена: заглавной — доминантный, строчной — рецессивный.

Полученные в проведенных скрещиваниях данные нельзя объяснить независимым наследованием признаков. Рассматриваемые совместно результаты обоих скрещиваний убеждают в том, что развитие анализируемых признаков контролируется разными генами, и сцепленное наследование этих признаков объясняется локализацией генов в одной хромосоме.

Скрещивание в сходных опытах самки-гибрида 1-го поколения с черным самцом с зачаточными крыльями дает четыре варианта особей (рис. 32, б). Они имеют сочетания признаков, которые образуются и при независимом наследовании, но количественное соотношение гибридов другое. Такой результат указывает на частичное сцепление наследуемых признаков, а нарушения сцепления объясняются кроссинговером. Сравнение результатов 2-го (гибрид F_1 в скрещивании представлен самкой) и 1-го (гибрид F_1 в скрещивании представлен самцом) опытов свидетельствует о возможности как частично сцепленного, так и полностью сцепленного наследования одной пары признаков. Это противоречие объясняется особенностью биологии плодовой мушки, которая заключается в отсутствии кроссинговера в гаметогенезе самцов. В примере, рассмотренном выше, число потомков с измененным соотношением признаков (такие особи называются кроссоверами) и, следовательно, контролирующих их аллелей, составляет 17%. Эта цифра указывает на относительное число гамет, в процессе образования которых произошел кроссинговер (кроссоверные гаметы). Другие сочетания генов плодовой мушки отличаются иной частотой кроссинговера. При постоянных условиях (температура, возраст самки и др.) для каждой пары генов одной хромосомы это значение постоянно. Так, по генам белых глаз и желтой окраски тела число кроссоверных гамет у дрозофилы составляет 1,5%, а по генам желтой окраски тела и зачаточных крыльев — 47%. При этом сила сцепления генов обратно пропорциональна расстоянию между ними в хромосоме (правило или закон Морганна).

Постоянство процента кроссинговера между генами используется как показатель относительного расстояния между ними и порядка взаиморасположения при составлении генетических карт хромосом. За единицу расстояния между генами принята морганида. Она соответствует дистанции, при которой кроссинговер происходит в 1% гамет. Процент кроссинговера для разных пар генов колеблется от долей единицы до пятидесяти, не превышая, однако, последнюю цифру. При расстоянии в 50 морганид и более признаки наследуются независимо, несмотря на то, что гены локализируются в одной хромосоме.

Основные положения хромосомной теории наследственности, сформулированной Т. Г. Морганом, заключаются в следующем.

1. Гены располагаются в хромосомах; различные хромосомы содержат неодинаковое число генов; набор генов каждой из негомологичных хромосом уникален.

2. Аллельные гены занимают определенные и идентичные локусы гомологичных хромосом.

3. В хромосоме гены располагаются в определенной последовательности по ее длине в линейном порядке.

4. Гены одной хромосомы образуют группу сцепления, благодаря чему имеет место сцепленное наследование некоторых признаков; сила сцепления находится в обратной зависимости от расстояния между генами.

5. Каждый биологический вид характеризуется специфичным набором хромосом — кариотипом.

Генетические закономерности, описываемые хромосомной теорией наследственности, соответствуют правилам сцепленного наследования признаков и вытекают из факта хромосомной локализации генов.

5.2.5. Генетическая система организма (генотип, геном)

Несмотря на дискретное генетическое определение отдельных признаков, в индивидуальном развитии воссоздается сбалансированный комплекс признаков и свойств, соответствующий типу морфофункциональной организации конкретного биологического вида. Закономерно возникают плазмодий малярийный, кедр ливанский, аскарида человеческая, слон индийский, человек разумный. Это достигается вследствие интеграции дискретных в структурном отношении единиц наследственности в целостную в функциональном плане систему — генотип (геном)¹. Такая интеграция находит отражение в разнообразных взаимодействиях генов в процессе их функционирования.

Обычно генотип определяют как совокупность всех генов (более точно аллелей) организма. С учетом факта интеграции генотип представляется системой определенным образом взаимодействующих генов. Генные взаимодействия происходят на нескольких уровнях: непосредственно в генетическом материале клеток, между иРНК и образующимися полипептидами в процессе биосинтеза белка, между белками-ферментами одного метаболического цикла.

Взаимодействие генов на уровне продуктов функциональной активности (РНК или полипептидов) лежит в основе развития сложных признаков. Рассмотрим в качестве примера синдром Морриса. У больных, кариотип которых включает половые хромосомы X и Y, отмечается недоразвитие вторичных половых признаков мужского пола, которое зависит от продукции и взаимодействия на известной стадии онтогенеза двух факторов — мужского полового гормона и белка-рецептора, встраивающегося в клеточную оболочку и делающего клетки чувствительными к гормону. Синтез указанных факторов контролируется разными генами. У лиц с синдромом Морриса мужской половой гормон образуется своевременно и в требуемом количестве, но не синтезируется белок-рецептор. Таким образом, нормальное развитие сложного признака комплекса мужских вторичных половых признаков контролируется двумя генами, которые взаимодействуют на уровне продуктов их функциональной активности.

¹ Термином «генотип» обозначают совокупность аллелей (генов) диплоидного набора хромосом, а термином «геном» — гаплоидного.

В настоящее время для большинства признаков нельзя указать точно уровень взаимодействия тех генов, которые контролируют их развитие. Учитывая интерес практического врача прежде всего к закономерностям наследования признаков, ниже приводятся формы взаимодействия генов, которые изменяют наследование определенным образом. При этом уровень взаимодействия генов не оговаривается.

Выделяют взаимодействие аллельных и неаллельных генов. Основные формы взаимодействия аллельных генов рассмотрены выше. Они обуславливают доминантное, рецессивное, кодоминантное наследование признаков, явление неполного доминирования. При перечисленных формах доминирования результаты взаимодействия генов проявляются во всех соматических клетках организма. При такой форме взаимодействия как аллельное исключение в части клеток организма, гетерозиготного по данному локусу, активен один аллель, тогда как в других клетках другой. В качестве примера рассмотрим генетический контроль синтеза иммуноглобулинов — белков плазмы крови, которые обеспечивают в организме человека реакции иммунологической защиты. Они состоят из «тяжелых» и «легких» полипептидных цепей, которые синтезируются под генетическим контролем трех разных групп неаллельных генов. И «тяжелые», и «легкие» полипептиды образуются плазматическими клетками. При этом отдельные плазматические клетки синтезируют лишь по одному из возможных вариантов «тяжелых» и «легких» полипептидов глобулинов. Аллельное исключение увеличивает разнообразие признаков многоклеточного организма при идентичности генотипов соматических клеток. Механизм этого явления окончательно не установлен. Другим примером аллельного исключения является генетическая инактивация одной из X-хромосом женских особей. В мировой литературе описаны лишь единичные случаи заболевания женщин гемофилией. Вместе с тем матери — гетерозиготные носители аллеля гемофилии — передают его половине своих дочерей, которые нормальный аллель получают с X-хромосомой отца. Случайный характер инактивации путем гетерохроматизации приводит к выключению из функции в одних клетках материнской, а в других — отцовской X-хромосомы. Таким образом, всегда остаются клетки, которые несут нормальный аллель синтеза антигемофилического фактора в активном состоянии.

Одной из форм взаимодействия неаллельных генов является эффект положения. В нем участвуют гены одной хромосомы, занимающие близлежащие локусы. Он проявляется в изменчивости функциональной активности гена в зависимости от того, какой аллель находится в соседнем локусе. Так, эритроцитарные белки-антигены системы групп крови «резус» (*Rh*) синтезируются в организме человека под контролем трех генов. Последние, судя по выраженному сцеплению между ними, располагаются в хромосоме на близком расстоянии друг от друга. Каждый из них имеет доминантный и

Рис. 33. Эпистаз в наследовании окраски плодов у тыкв. Объяснение в тексте.

		Гаметы ♂ AaBb				белые желтые зеленые
		AB	Ab	aB	ab	
Гаметы ♀ AaBb	AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb	
	Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb	
	aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb	
	ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb	

рецессивный аллели — *D*, *C*, *E* и *d*, *c*, *e*. Индивидуумы *CDE/cDe* и *CDE/cDE* генетически идентичны. Тем не менее у лиц с первой комбинацией аллелей образуется много антигена *E* и мало антигена *C*, у лиц со второй комбинацией аллелей наблюдается обратная картина, т. е. соседство аллеля *C* с аллелем *E* снижает его функциональную активность.

«Эффект положения» служит частным случаем большого класса генных взаимодействий, заключающихся в модулировании функции генов другими генами. К этому классу взаимодействия неаллельных генов относится также эпистаз, — подавление одного гена другим. Если эпистатическим действием обладает доминантный аллель, говорят о доминантном эпистазе. При рецессивном эпистазе такое действие проявляют рецессивные аллели в гомозиготном состоянии. Примером эпистаза служит наследование окраски плодов у некоторых тыкв. Указанный признак контролируется геном, представленным двумя аллелями: доминантным — желтой окраски (*B*) и рецессивным — зеленой окраски (*b*). Если в генотипе растения присутствует доминантный аллель (*A*) другого гена, то в присутствии любого из аллелей первого гена развивается белая окраска. Рассмотрим с помощью решеток Пеннета результаты скрещивания растений, дигетерозиготных по генам *A* и *B* (рис. 33). В отличие от обычного дигибридного скрещивания в данном случае наблюдается расщепление гибридов по признаку окраски плодов в отношении 12 (белые) : 3 (желтые) : 1 (зеленые). Это объясняется эпистатическим действием аллеля *A* (белая окраска) на аллели *B* (желтая окраска) и *b* (зеленая окраска).

Рецессивным эпистазом объясняется так называемый бомбейский феномен — необычное наследование антигенов системы групп крови АВО. В зависимости от наличия в организме определенных эритроцитарных антигенов все люди разделены на 4 группы (табл. 9).

Таблица 9. Группа крови системы АВО

Группа крови	Эритроцитарный антиген	Аллели, присутствующие в генотипе
I	O	$I^O I^O$
II	A	$I^A I^A$ или $I^A I^O$
III	B	$I^B I^B$ или $I^B I^O$
IV	AB	$I^A I^B$

¹ Сейчас известно 14 систем групп крови человека, из которых наиболее известна АВО.

Синтез антигенов контролируется аллельными генами I^A , I^B и I^O . Аллели I^A и I^B кодоминантны. Необходимо подчеркнуть, что рассматриваемый ген имеет узкую норму реакции, в связи с чем его наличие в организме неизбежно вызывает синтез контролируемого им антигена. В приводимой родословной, иллюстрирующей «бомбейский феномен», обращает внимание женщина, унаследовавшая от матери аллель I^B , но имеющая 0 группу крови. На рис. 34 она отмечена стрелкой¹ (расшифровка символов, применяемых при составлении родословных, приведена на рис. 35). Активность аллеля I^B в данном случае блокируется редким рецессивным аллелем гена x в гомозиготном состоянии, который оказывает эпистатическое действие.

При эпистазе модулирующее действие заключается в подавлении одними генами функций других генов. Гены, оказывающие такой эффект, называются ингибиторами или супрессорами. Гены, усиливающие функции других генов, называются интенсификаторами.

Еще одной формой взаимодействия неаллельных генов является комплементарность. Она заключается в том, что развитие признака требует наличия в генотипе доминантных аллелей двух определенных генов. В присутствии доминантного аллеля лишь одного из них признак не воспроизводится. Так, мыши «агути», составляющие большинство в природных популяциях, имеют серую окраску шерстного покрова. Такая окраска развивается вследствие взаимодействия доминантных аллелей двух генов, один из которых (A) контролирует синтез пигмента. Рецессивные гомозиготы по этому локусу являются альбиносами. Другой ген (B) обеспечивает скопление пигмента преимущественно в основании и на конце волоса. Рецессивные гомозиготы по этому локусу характеризуются сплошным разделением пигмента по длине волоса. Воспользуемся решеткой Пеннета и рассмотрим скрещивание мышей, дигетерозиготных по генам A и B (рис. 36). Расщепление гибридов по признаку окраски шерстного покрова происходит в отношении 9 («агути»): 7 (3 с черной шерстью + 4 с белой шерстью). Таким образом, мыши «агути» действительно имеют генотипы $A-B-$. В скрещиваниях мышей, гетерозиготных по рассматриваемым генам, возникают также «черные» и «белые» мыши с генотипами $A-bb$ и $aa/B-$. Отбор в природных условиях благоприятствует окраске «агути», которая является покровительственной.

У человека комплементарным действием обладают гены пигментации волос. Ген M контролирует образование черного пигмента меланина и представлен тремя аллелями M^{lk} , M^{bw} и M^{bd} . Первый аллель обуславливает синтез значительных, второй — промежуточных и третий — малых количеств пигмента. Последний аллель нельзя путать с аллелем альбинизма, локализующимся в другом локусе. У гомозигот по аллелю альбинизма пигмент вообще не образуется. Доминантный аллель (R_2) второго гена контролирует образование красного пигмента. Сочетания аллелей названных генов дают весь

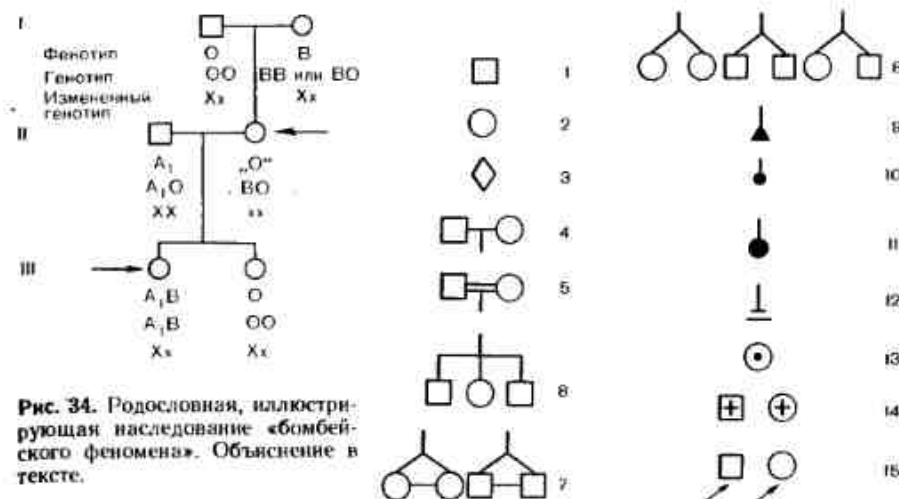


Рис. 34. Родословная, иллюстрирующая наследование «бомбейского феномена». Объяснение в тексте.

Рис. 35. Символы, используемые при составлении родословных.

1 — лицо мужского пола; 2 — лицо женского пола; 3 — пол неизвестен; 4 — брак; 5 — родственный брак; 6 — сибсы (братья, сестры); 7 — монозиготные близнецы; 8 — дизиготные близнецы; 9 — выкидыш; 10 — аборт; 11 — мертворожденный; 12 — бездетный брак; 13 — гетерозиготная носительница аллеля в X-хромосоме; 14 — умершие; 15 — пробанд (лицо, в родословной которого впервые обнаружен признак).

спектр окрасок волос, наблюдаемых у человека. Наряду с этим при некоторых комбинациях их появляются дополнительные признаки, такие как лоснящиеся или гляцевитые волосы (рис. 37).

Результатом рассмотренных форм взаимодействия аллельных и неаллельных генов служат стереотипные варианты наследования признаков, которые легко выявляются гибридологическим методом. Появляется все больше доказательств тому, что кроме таких форм взаимодействия генов имеется зависимость функциональных проявлений любого гена от особенностей генотипа в целом. По-видимому, каждый ген обладает в той или иной мере свойством плейотропии, т. е., кроме генетического контроля развития определенного признака, он оказывает модулирующее влияние на другие гены и сам испытывает аналогичные влияния со стороны последних.

Широту генных взаимодействий необходимо учитывать при анализе генетических явлений. Показателем зависимости функционирования наследственных задатков от характеристик генотипа служит экспрессивность и пенетрантность генов. Экспрессивность заключается в изменчивости количественного выражения признака у разных особей — носителей соответствующего аллеля. Из рис. 38 видно, что большинство организмов-носителей имеет среднюю степень развития признака. В направлении меньших и больших значений относительное число особей снижается. Под пенетрантностью понимают способность гена обеспечить развитие признака до такой степени, когда его удастся обнаружить с помощью имеющихся методов обследования (рис. 38). Пенетрантность измеряется процентом организмов, имеющих

¹ Здесь и далее римскими цифрами обозначены последовательные поколения, арабскими — потомки одного поколения.

Гаметы ♂ AaBb

	AB	Ab	aB	ab
♀ AaBb	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

агутти
 черные
 белые

Рис. 36. Комплементарное действие генов в наследовании окраски шерстного покрова мышей. Объяснение в тексте.

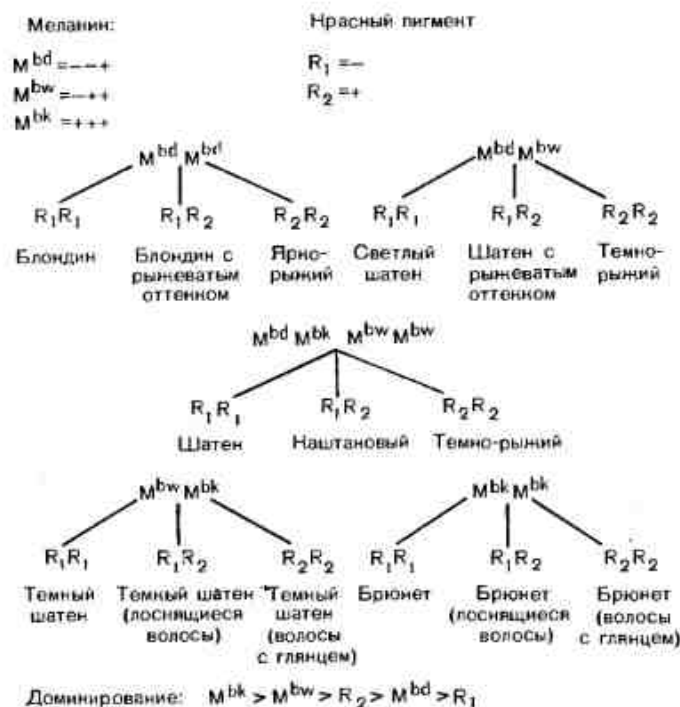


Рис. 37. Комплементарное действие генов у человека. Объяснение в тексте.



Рис. 38. Экспрессивность и пенетрантность генов.

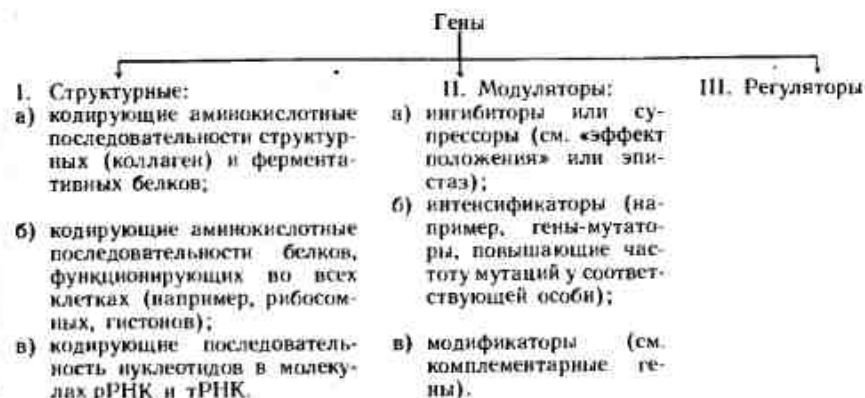
а — часть популяции, в которой признак не обнаруживается; б — группа лиц из данной популяции с выраженностью признака на грани разрешающей способности метода его обнаружения; в — группа лиц из данной популяции, имеющих признак, выраженный в разной степени.

в фенотипе признак, от общего количества обследованных носителей соответствующего аллеля. Экспрессивность и пенетрантность отражают зависимость функции гена от особенностей генотипа и проявляются в процессе развития признака. Следовательно, в основе этих генетических явлений может лежать колебание активности самих генов, характер взаимодействия продуктов генной активности, особое сочетание условий среды в онтогенезе организма.

5.2.6. Функционально-генетическая классификация генов

Существует несколько классификаций генов. Некоторые из них, например подразделение на аллельные и неаллельные гены, были приведены ранее. К другим мы обратимся в дальнейшем (например, выделение летальных и полумлетальных генов). Характеристики гена как единицы функции наследственного материала и системный принцип организации генотипа отражены в функционально-генетической классификации наследственных задатков, приведенной на схеме 2.

Схема 2



Структурными называются гены, контролирующие развитие конкретных признаков. Продуктом первичной активности гена является либо иРНК и далее полипептид, либо рРНК и тРНК. Таким образом, структурные гены содержат информацию об аминокислотных или нуклеотидных последовательностях макромолекул. Структурные гены трех подгрупп, приведенных в классификации, отличаются степенью плейотропного действия, причем выраженная плейотропия отличает гены второй и третьей подгрупп, которые активно функционируют во всех клетках. При их мутациях наблюдаются разнообразные и обширные нарушения развития организма. Неслучайно поэтому эти гены представлены в генотипе в количестве нескольких десятков копий и образованы среднеповторяющимися последовательностями ДНК.

Гены-модуляторы смешивают в ту или иную сторону процесс развития признака или другие генетические явления, например

частоту мутирования структурных генов. Часть структурных генов выполняет одновременно и роль модуляторов (см. пример «эффекта положения»). Другие гены-модуляторы, по-видимому, лишены каких-либо иных генетических функций. Появление таких генов в эволюции имело большое значение. Благодаря плейотропному действию многие структурные гены, наряду с благоприятным и необходимым для нормального развития организма действием, оказывают и нежелательные эффекты, которые снижают жизнеспособность особи. Неблагоприятное действие их ослабляется генами-модуляторами.

К регуляторным относятся гены, координирующие активность структурных генов, контролирующие время включения различных локусов в процессе индивидуального развития в зависимости от типа клеток многоклеточного организма, а также от состояния среды.

5.2.7. Полигенная наследственность

Из изложенного выше следует, что наследование многих признаков зависит от передачи потомку дискретных единиц-генов, т. е. является моногенным. Однако еще Г. Мендель обнаружил, что изменчивость окраски цветов гороха можно объяснить лишь одновременным контролем этого признака несколькими наследственными задатками. Позже был описан феномен полигенной наследственности или полимерии. Он заключается в том, что два или более генов в виде своих доминантных аллелей содружественно и в одинаковой степени контролируют развитие одного признака. Такие гены называются множественными, полимерными или полигенами и обозначаются одной буквой латинского алфавита с цифровыми индексами. Полигенное наследование наблюдается при скрещивании гибридов 1-го поколения, полученных от скрещивания пшениц с красными и белыми зернами (рис. 39). Указанный признак контролируется двумя генами, доминантные аллели которых (A_1 и A_2) обеспечивают синтез пигмента. Гибриды 2-го поколения расщепляются на растения с пигментированными и непигментированными зернами в отношении 15:1. При этом пигментированные зерна отличаются у разных гибридов по интенсивности окраски, которая варьирует от темно-красной через промежуточные оттенки до бледно-розовой. По интенсивности красной окраски зерна разных гибридов образуют непрерывный ряд. Максимальная интенсивность окраски наблюдается у доминантных дигомозигот ($A_1A_1A_2A_2$), а минимальная — у растений, в генотипе которых имеется один из доминантных аллелей рассматриваемых генов — $A_1a_1a_2a_2$ или $a_1a_1A_2a_2$.

Полимерия представляет форму взаимодействия неаллельных генов, важной особенностью ее является аддитивность (суммирование) влияния на развитие признака. Благодаря этому полигены представляют эффективный механизм генетического контроля развития количественных признаков. При моногенном наследовании признака возможны 3 варианта «дозы» гена в генотипе — AA , Aa и aa . При полигенном определении в генотипе диплоидного организма «собирается» 4 и более

«дюз». Суммирование действия и варьирование количества доминантных аллелей полигенов обеспечивает непрерывное изменение количественного признака.

Рассмотрим следующий пример (рис. 40). Пигментация кожных покровов зависит от образования в организме человека меланина и контролируется моногенно. Доминантный аллель обуславливает синтез пигмента особыми клетками, тогда как рецессивные гомозиготы являются альбиносами. Генетический контроль количества образуемого меланина осуществляется независимо четырьмя полимерными генами¹. При наличии доминантных аллелей этих генов синтезируется много пигмента, а рецессивных — мало. Неальбиносы как африканцы, так и представители кавказской (европеоидной) расы имеют в генотипах аллели синтеза меланина, поэтому кожа у тех и других пигментирована.

Интенсивность пигментации зависит от количества образуемого пигмента. Она максимальна у африканцев, которые являются доминантными тетрагомозиготами, и минимальна у европеоидов — рецессивных тетрагомозигот по соответствующим локусам. В связи с вышеизложенным в браках африкан-

¹ В литературе есть указания на то, что этот признак контролирует 3, 5 и более локусов.

Исходные родители: Красное зерно $A_1A_1A_2A_2$ × Белое зерно $a_1a_1a_2a_2$

Гибриды I-го поколения: Красное зерно $A_1a_1A_2a_2$

Гаметы гибридов: A_1A_2 , A_1a_2 , a_1A_2 , a_1a_2

♀ A_1A_2	$A_1A_1A_2A_2$	$A_1A_1A_2a_2$	$A_1a_1A_2A_2$	$A_1a_1A_2a_2$
A_1a_2	$A_1A_1A_2a_2$	$A_1A_1a_2a_2$	$A_1a_1A_2a_2$	$A_1a_1a_2a_2$
a_1A_2	$A_1a_1A_2A_2$	$A_1a_1A_2a_2$	$a_1A_1A_2A_2$	$a_1A_1A_2a_2$
a_1a_2	$A_1a_1A_2a_2$	$a_1A_1A_2a_2$	$a_1a_1A_2A_2$	$a_1a_1A_2a_2$

    Пигментированные
 Непигментированные

Рис. 39. Подигенное наследование интенсивности окраски зерен пшеницы. Объяснение в тексте.

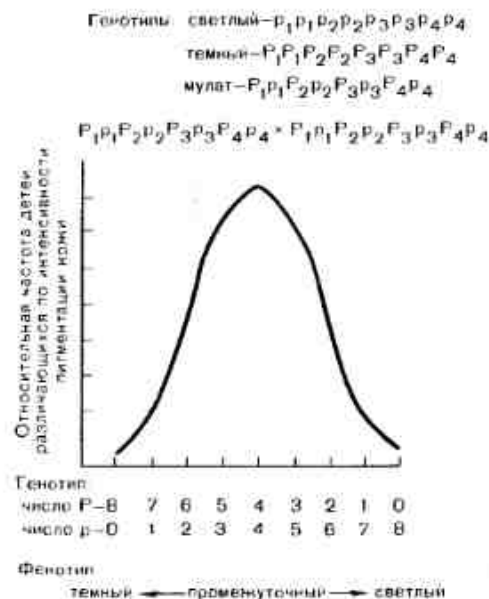


Рис. 40. Полигенное наследование интенсивности пигментации кожи человека. Объяснение в тексте.

P_{1-4} — доминантные, p_{1-4} — рецессивные аллели генов, контролирующих интенсивность пигментации кожи.

цев и представителей европеоидной расы рождаются мулаты — тетрагетерозиготы по полигенам синтеза меланина, имеющие по сравнению с родителями промежуточные значения интенсивности пигментации кожных покровов.

Благодаря независимому комбинированию аллелей четырех полимерных генов количество доминантных аллелей в генотипах детей в браках мулатов варьирует в диапазоне от 0 до 8. В таких браках рождаются дети с пигментацией кожи от максимально светлой до максимально темной. При этом вероятность появления крайних вариантов пигментации наименьшая, а варианта, близкого к родительскому, — наибольшая.

В приведенном примере обращает внимание то, что развитие некоторых признаков находится под двойным генетическим контролем. Воспроизведение в потомке определенного свойства, качественной характеристики организма контролируется моногенно, тогда как степень развития этого свойства (количественная характеристика) контролируется полигенно. Таким образом, моно- и полигенная наследственность дополняют друг друга. Подобно генам менделирующих признаков полигены включены в единую систему генотипа и участвуют в разнообразных генных взаимодействиях.

Полигенное наследование отличается следующими типичными чертами:

- 1) изменчивость количественных признаков зависит от варьирования числа доминантных аллелей полимерных генов у отдельных особей;
- 2) мерой изменчивости таких признаков является амплитуда варьирования;
- 3) пределы колебаний степени выраженности количественного признака находятся под генетическим контролем;
- 4) амплитуда колебаний тем значительней, чем больше локусов образуют полиген.

Полимерное наследование характерно для таких признаков человека, как рост, масса тела, телосложение, умственные способности.

Полигенно в типичных случаях наследуются количественные признаки. Имеются примеры полигенного наследования формально качественных признаков, например формы стручка у пастушьей сумки. Определенная форма биологической структуры возникает обычно вследствие неравномерного роста ее частей. Возможно, что наблюдаемая форма стручка возникает благодаря полигенному генетическому контролю количественных показателей роста.

5.2.8. Наследственность и наследование.

Типы и варианты наследования признаков

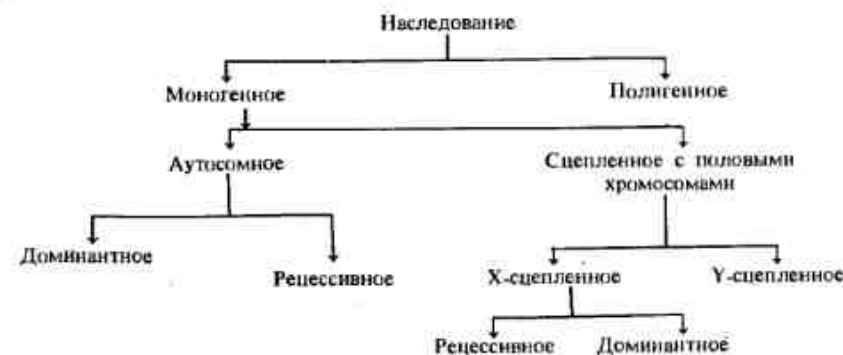
Термины «наследственность» и «наследование» не являются синонимами. Под наследственностью понимается совокупность генетических механизмов, которые обеспечивают структурно-функциональную преемственность организмов в ряду поколений. Эти механизмы вытекают из принципов организации наследственного

материала на генном, хромосомном и геномном уровнях, а также закономерностей поведения генов в процессе гаметогенеза и размножения. Под наследованием понимают процесс воспроизведения в последовательных поколениях общего плана структурно-функциональной организации и отдельных признаков у особей конкретного биологического вида. Наследование — это внешнее выражение наследственности в том смысле, что механизмы наследственности обуславливают правила (закономерности) наследования. Это хорошо иллюстрируют результаты исследований Г. Менделя, который в своих опытах наблюдал внешние проявления генетической связи между растениями разных поколений и сформулировал три правила независимого наследования признаков. От правил он пришел к формулировке законов наследственности, в которых отразил закономерности организации и динамики генетического материала — дискретность и аллельное состояние генов, генетическая «чистота» гамет и т. д. Правильное отношение к понятиям «наследственность» и «наследование» особенно важно для врача, так как в повседневной практике он первоначально встречается с проявлениями наследования. Обратив внимание на определенный признак пациента, врач сравнивает его состояние с таковым у родителей и детей больного. На этапе диагноза наследственного заболевания и прогноза развития нежелательного признака в потомстве врач обращается к механизмам наследственности.

Выделяют несколько основных типов наследования признаков, каждый из которых имеет варианты.

Учитывая особенности генетического контроля качественных и количественных признаков, в отношении отдельных признаков различают моногенное и полигенное наследование (схема 3, а), о которых шла

Схема 3
а



6.



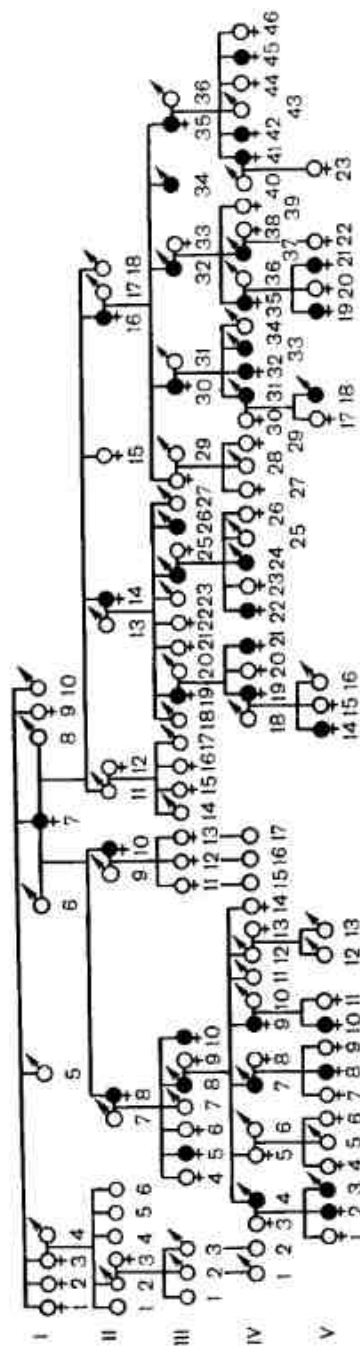


Рис. 41. Аутосомно-доминантное наследование признака «шерстистых волос».

речь ранее. Моногенное наследование бывает аутосомным или сцепленным с полом. Аутосомное и сцепленное с X-хромосомой наследование может быть доминантным и рецессивным. Названные типы и варианты соответствуют правилам наследования отдельно взятых менделирующих признаков. Закономерности соотносительного наследования нескольких признаков описываются такими типами, как независимое, частично сцепленное и полностью сцепленное наследование (схема 3, 6).

Типы и варианты наследования, свойственные другим организмам, обнаружены и у человека и могут быть проиллюстрированы родословными людей. Аутосомно-доминантный вариант наследования обуславливается передачей в ряду поколений доминантного аллеля гена, локализуемого в аутосоме, для которого характерны определенные черты, проявляющиеся в родословных:

- 1) при достаточном числе потомков признак обнаруживается в каждом поколении;
- 2) редкий признак наследуется примерно половиной детей;
- 3) потомки мужского и женского пола наследуют признак одинаково часто;
- 4) оба родителя в равной мере передают признак детям. Отмеченные черты характеризуют, например, наследование признака «шерстистых волос» появившихся несколько поколений тому назад в одной из норвежских семей (рис. 41).

Аутосомно-рецессивный вариант наследования обуславливается передачей в ряду поколений рецессивного аллеля гена, локализуемого в аутосоме. Типичные черты этого варианта, выявляемые путем анализа родословных, сводятся к следующему:

- 1) даже при достаточном числе потомков признак может отсутствовать в поколении детей, но появляется в поколении внуков;
- 2) признак может развиваться у детей при отсутствии его у обоих родителей; среди детей, рождаемых в таких семьях, признак обнаруживается в 25% случаев;
- 3) признак наследуется всеми детьми, если оба родителя имеют его;
- 4) признак развивается у 50% детей, если он обнаруживается у одного супруга;
- 5) признак наследуется потомками мужского и женского пола одинаково часто.

Перечисленные особенности проявляются в исследовании альбинизма (рис. 42).

Особенностью аутосомно-доминантного наследования при неполном доминировании и кодоминировании служит менее выраженное развитие признака у потомков — гетерозигот по сравнению с доминантными гомозиготами. Так, изменения скелета у лиц с доминантным аллелем брахидактилии (короткопалость) более выражены у гомозигот, чем у гетерозигот. У людей, гетерозиготных по локусу синтеза β -полипептида гемоглобина (HbA/HbS), содержание нормального гемоглобина составляет 55—75%.

Особенности вариантов наследования признаков, сцепленных с полом¹, отражают факт локализации соответствующих генов в половых хромосомах X и Y. Напомним, что эти хромосомы за редким исключением не имеют гомологичных локусов (рис. 43), поэтому по большинству генов X-хромосомы клетки мужского организма гемизиготны.

Вариант наследования при локализации гена в Y-хромосоме (голандрическое наследование) отличается прямой передачей признака от отца всем сыновьям и соответствующим обнаружением этого признака в каждом поколении у потомков мужского пола. Такое наследование иллюстрирует родословная, приведенная на рис. 44. В настоящее время неизвестны признаки, для которых голандрическое наследование было бы доказано безоговорочно. Можно думать, что так наследуется признак «волосатых ушей» (гипертрихоз края ушной раковины), который проявляется в том, что в юношеском возрасте на ушной раковине вырастает пучок длинных жестких волос. Описана родословная, согласно которой мужчины пяти поколений имели этот признак.

Особенности варианта наследования, сцепленного с полом, при локализации гена в X-хромосоме зависят от гемизиготности соответствующих локусов у мужчин и функционально-генетической

¹ Наследование, сцепленное с полом, необходимо отличать от наследования, ограниченного полом. Последнее обуславливается генами аутосом, но возможность развития признака зависит от пола организма. Примером такого признака служит тембр голоса: баритон и бас наблюдается только у мужчин.

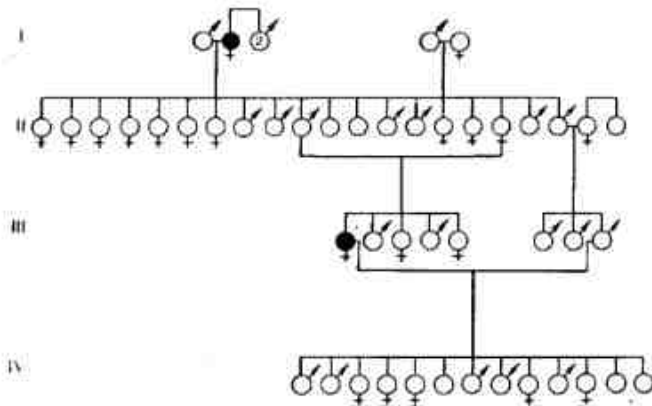


Рис. 42. Аутосомно-рецессивное наследование признака альбинизма.

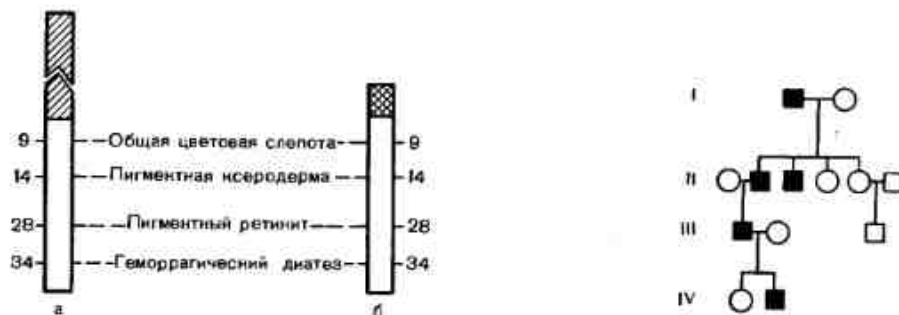


Рис. 43. Схема гомологичных и негомологичных локусов половых хромосом человека. а — X-хромосома: заштрихованы локусы, отсутствующие в хромосоме Y (красно-зеленая слепота, гемофилия, атрофия зрительного нерва); б — Y-хромосома: заштрихованы локусы, отсутствующие в X-хромосоме (перепонки между пальцами, «волосатые уши»). Незаштрихованные участки хромосом соответствуют гомологичным локусам. Цифры указывают расстояние данного локуса от локуса, определяющего пол (в корганидах).

Рис. 44. Гипотетическая родословная наследования признака, сцепленного с Y-хромосомой.

инактивации одной из X-хромосом у женщин. Если признак рецессивен, этот вариант наследования характеризуется следующими чертами: 1) мужчины наследуют этот признак чаще, чем женщины; 2) девочки наследуют такой признак только от отца; 3) в браках, где оба супруга лишены признака, могут родиться дети, имеющие его, при этом он наследуется 50% сыновей; 4) прослеживается тенденция к чередованию поколений с большим или меньшим числом мужчин, имеющих признак. Отмеченные особенности рецессивного наследования, сцепленного с X-хромосомой, иллюстрирует родословная по гемофилии (рис. 45). Если признак доминантный, вариант X-сцепленного наследования отличается следующими чертами: 1) женщины наследуют признак чаще, чем мужчины;

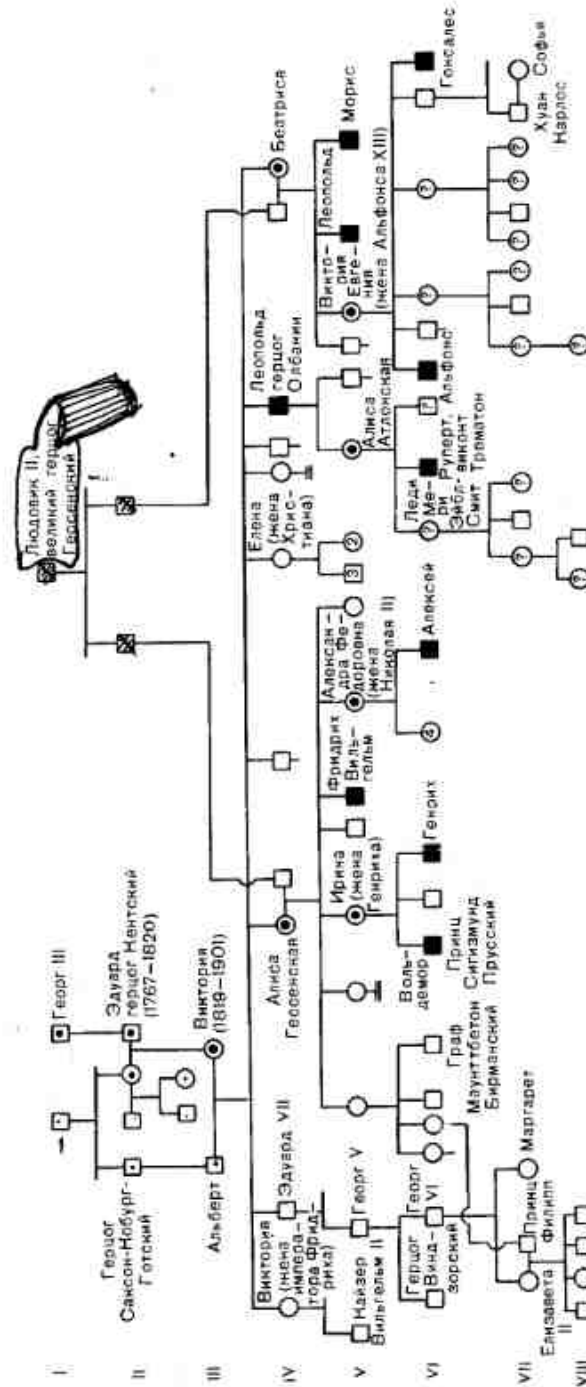


Рис. 45. Наследование рецессивного признака, сцепленного с X-хромосомой (гемофилия). Родословная английской королевны Виктории.

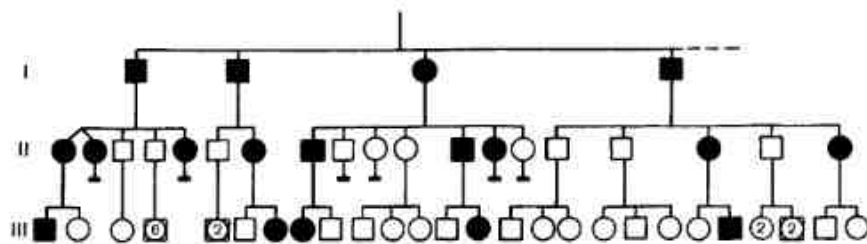


Рис. 46. Наследование доминантного признака, сцепленного с X-хромосомой (рахит, не поддающийся лечению витамином D).

2) если признак есть лишь у супруги, его наследуют либо все дети (мать гомозиготна), либо половина детей безотносительно к их полу (мать гетерозиготна); 3) если признак наблюдается лишь у супруга, он наследуется всеми детьми женского пола. Описанные особенности имеют место в наследовании таких признаков, как «рахит, не поддающийся лечению витамином D» и «коричневая эмаль зубов» (рис. 46).

В табл. 10 приведено абсолютное число менделирующих признаков человека, для которых к 1975 г. был установлен вариант наследования. В скобках указано количество признаков, для которых вариант наследования предполагается. Значительное их число объясняется объективными трудностями выявления типа и варианта наследования. Характерные для каждого варианта черты воспроизводятся в полном объеме и достаточно отчетливо лишь в типичных случаях.

Таблица 10. Менделирующие признаки у человека

Фенотипы	Число описанных фенотипов соответствующего варианта наследования
Аутосомно-доминантные	583 (+ 635)
Аутосомно-рецессивные	466 (+ 481)
Сцепленные с X-хромосомой	93 (+ 78)
Всего	1142 (+ 1194) 2336

Неполное доминирование, меняющаяся экспрессивность и неполная пенетрантность аллеля, зависимость развития признака от гормонального фона, возраста организма и действие факторов окружающей среды способны затуманивать картину.

Дополнительные трудности в определение варианта наследования вносят генокопии — случаи, когда одно и то же состояние признака развивается под контролем разных генов. Так, фенилкетонурия возникает при дефиците синтеза как фенилаланингидроксилазы, так

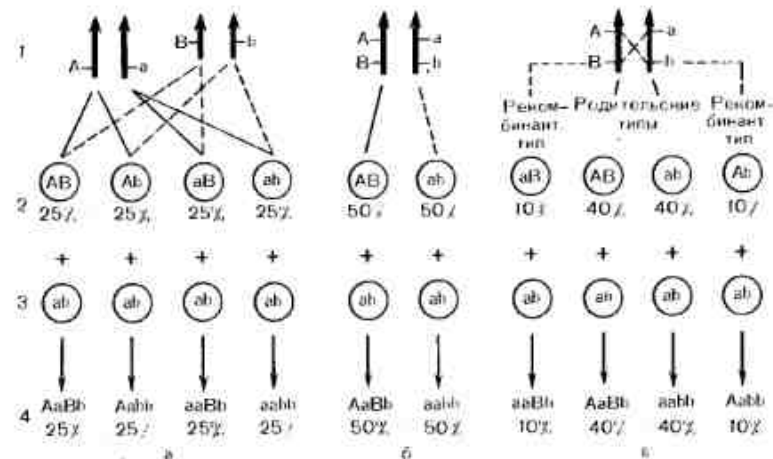


Рис. 47. Схема независимого, полностью и частично сцепленного наследования признаков при дигибридном скрещивании.

а — независимое, б — полностью, в — частично сцепленное наследование признаков А и В; 1 — гены признаков А и В располагаются в гомологичных (а) хромосомах или на разном расстоянии в одной хромосоме (б, в); 2 — частота образования гамет с разным составом аллелей (в процентах); 3 — анализирующее скрещивание с особью, образующей один тип гамет; 4 — соотношение потомков с разными генотипами, рождающихся в результате анализирующего скрещивания.

и других ферментов, например дегидроптеридинредуктазы и, возможно, дегидрофолатредуктазы.

На схеме 3,6 дана классификация основных типов соотносительного наследования признаков.

Независимое наследование отличается случайным комбинированием признаков родителей у потомков. Оно свойственно признакам, которые контролируются генами из неомологичных хромосом, а также находящимися в одной хромосоме на расстоянии более 50 морганид. У человека независимо наследуются, например, способность ощущать вкус фенилтиомочевины и выделение в слюну эритроцитарных антигенов системы групп крови АВ0. При полностью сцепленном наследовании соответствующие признаки родителя развиваются у потомка всегда одним блоком. Так наследуются признаки, контролируемые генами из одной хромосомы, которые расположены настолько близко, что это исключает кроссинговер. Полностью сцепленное наследование наблюдается для таких признаков, как синтез полипептидов β- и δ-гемоглобина человека. При частичном сцепленном наследовании соответствующие признаки родителей воспроизводятся у части потомков совместно, а у части — независимо. Такое наследование наблюдается для генов одной группы сцепления, расстояние между которыми в хромосоме допускает регулярный кроссинговер. Так, у человека гены, контролирующие выделение в слюну антигенов системы групп крови АВ0 и системы Lutheran, расположены в одной хромосоме на расстоянии 15 морганид. Эти признаки наследуются по частично сцепленному типу.

Рис. 47 поясняет хромосомные механизмы независимого, полностью сцепленного и частично сцепленного соотносительного наследования признаков.

5.2.9. Фенотип организма.

Факторы, определяющие развитие фенотипа

Совокупность признаков и свойств особи составляет ее **фенотип**. Фенотип складывается в процессе индивидуального развития. Он соответствует тому типу структурно-функциональной организации, который свойствен данному биологическому виду. Фенотип развивается в соответствии с наследственной информацией, которая содержится в генотипе. При этом отдельные гены обуславливают лишь возможность развития признаков. Эта возможность осуществляется при наличии подходящих условий внешней среды. Внешняя среда включает всю совокупность негенетических (т. е. не связанных непосредственно с наследственным материалом) факторов, действующих на организм в процессе его развития и жизнедеятельности. В зависимости от изменений внешней среды состояние сложных признаков варьирует от организма к организму. Такие вариации называются **модификациями**. Они имеют приспособительное значение, а диапазон модификаций каждого признака находится под генетическим контролем. Так, пределы изменения количества эритроцитов в периферической крови человека в зависимости от величины парциального давления кислорода в воздухе ограничены генетически. То или иное значение количества красных кровяных клеток в пределах возможных колебаний зависит от высоты местности над уровнем моря.

Взаимодействие генов и факторов окружающей среды составляет основу развития как отдельных признаков, так и фенотипа в целом. Это нашло отражение в таком генетическом понятии, как «**норма реакции**» — специфический способ реагирования организма на изменения внешней среды. Она зависит от видовых характеристик и индивидуальных особенностей генотипа. По-другому норму реакции определяют как весь спектр путей развития, которые возможны у носителя конкретного генотипа в любой среде, совместимой с жизнью. По отношению к разным признакам «норма реакции» бывает узкой и широкой. В первом случае одинаковое состояние признака возникает в широком спектре колебаний факторов среды. Во втором — признак отличается значительной изменчивостью в зависимости от параметров внешней среды. В качестве примера приведем соответственно систему групп крови АВ0 и рост индивидуума. Рис. 48 дает представление о диапазоне варьирования степени развития признаков с узкой и широкой нормой реакции в зависимости от генотипа.

Сходные состояния некоторых признаков возникают у одних особей благодаря наличию в генотипе определенного аллеля, а у других — в результате особого сочетания внешних факторов. Изменения фенотипа, сходные с изменениями генетической природы, но вызванные факторами внешней среды, называются **фенотипическими**. Так, у женщин,

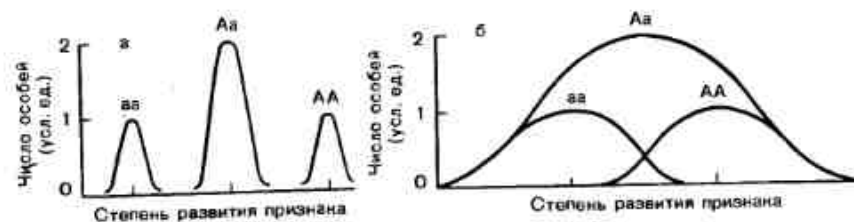


Рис. 48. Степень развития признака у гомо- и гетерозиготных организмов. а — узкая, б — широкая норма реакции гена, aa и AA — гомозиготы, Aa — гетерозигота.

перенесших на ранних сроках беременности краснуху, нередко рождаются дети с врожденной катарактой (помутнение хрусталика), не отличимой от наследственной катаракты.

* К основным факторам, от которых зависит фенотип организма, относятся гены с присущими им свойствами, разного рода генные взаимодействия и параметры внешней среды, в которой осуществляется развитие. Проиллюстрируем действие этих факторов на примере развития **признака пола**¹. У раздельнополых организмов среди новорожденных соотношение числа особей мужского и женского пола близко 1:1 (табл. 11).

Таблица 11. Соотношение полов* у некоторых раздельнополых организмов при рождении и в последующие возрастные периоды (для человека)

Вид организма, возрастной период	На 100 особей женского пола приходится особей мужского пола
Голубь	100
Курица	98
Утка	100
Осел	98
Лошадь	104
Человек:	
новорожденные	106
дети	103
юноши	100
50 лет	85
80 лет	50

*Различают первичное соотношение полов, определяемое генетически на уровне зигот. Вторичное соотношение полов регистрируется на момент рождения, а третичное — в период половой зрелости. На уровне зигот соотношение мужского и женского вариантов у человека составляет 125—135 : 100.

У людей в среднем на каждые 100 девочек рождается 106 мальчиков. Это соотношение закономерно изменяется в последующие возрастные периоды. Предположительно, отношение особей по полу, близкое к единице, обеспечивает максимальную вероятность встречи самки и самца, передачу более разнообразной наследственной информации потомкам, поддержание оптимальной численности организмов в попу-

¹ В данном случае целесообразно рассматривать пол как отдельный, хотя и сложный признак.



Рис. 49. Латеральный гинандроморф плодовой мушки, гетерозиготный по локусу окраски глаз, размещающемуся на X-хромосоме. Левая половина тела женского типа, правая — мужского; левый глаз красный (генотип XX), правый — белый (генотип XY).

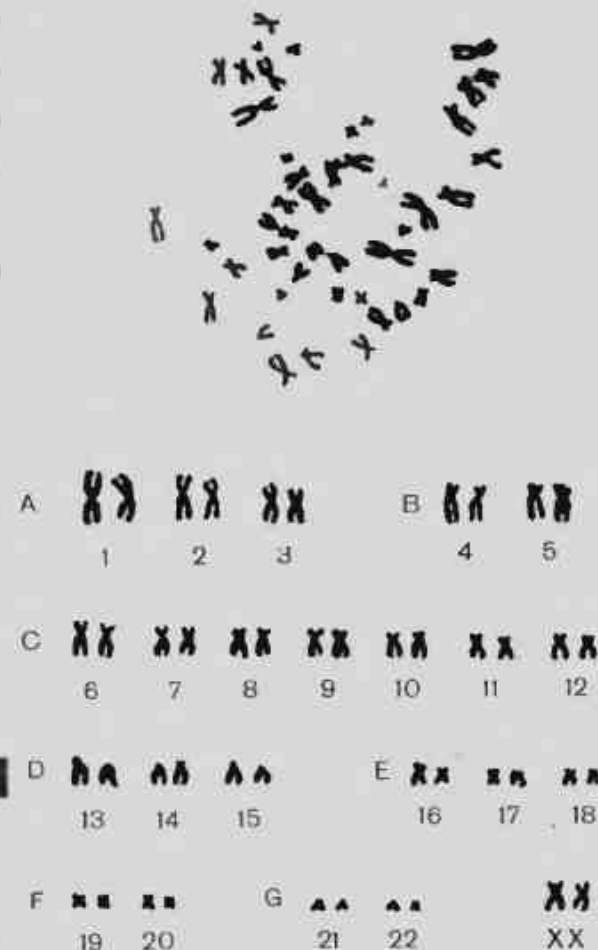
ляниях. Некоторые биологические виды характеризуются в репродуктивном возрасте существенно измененными значениями этого отношения, что зависит от особенностей их экологии. Известны, например, безсамцовые линии божьих коровок. Причина, по-видимому, заключается в биологической несовместимости цитоплазмы яйцеклетки и генома сперматозоида, если он содержит Y-хромосому.

Закономерное воспроизведение из поколения в поколение расщепления в отношении 1:1 указывает на генетический контроль развития признака пола. Наблюдаемое расщепление типично для скрещивания типа $Aa \times aa$, при котором один родитель гетерозиготный, а другой — гомозиготный. Наблюдения цитологов, обнаруживших наряду с аутосомами половые хромосомы, вскрыли хромосомный механизм генотипического определения пола, который объясняет такое расщепление.

У животных открыты 4 основных варианта этого механизма: 1) один из полов имеет пару разных половых хромосом (XY), а второй — одну половую хромосому (X0); 2) один из полов имеет одинаковые хромосомы (XX), тогда как другой — разные (XY); 3) развитие по женскому или мужскому типу зависит от соотношения количества X-хромосом и числа наборов аутосом (A); комбинация $XX + 2A$ дает женский фенотип, $XY + 2A$ — мужской; 4) один пол (самки) первично диплоидный, а противоположный ему — первично гаплоидный.



Рис. 50. Несоответствие фенотипа генотипу по признаку пола. Механизм развития неизвестен.
а — фенотип (мужской); б — генотип 46, XX (женский).



Первый вариант хромосомного механизма определения пола описан у клонов рода *Protenor*, второй — у многих видов животных и человека, третий — у плодовой мушки дрозофилы, четвертый — у некоторых насекомых, например пчел. У парамеций обнаружен моногенный механизм определения пола.

Эффективность генетического контроля развития пола подтверждается наличием в природе гинандроморфов. Это животные, у которых одна часть тела, включая половые железы, женского, а другая — мужского типа. На рис. 49 изображена плодовая мушка, являющаяся латеральным гинандроморфом. Такие особи возникают в случае утраты клетками правой половины тела одной X-хромосомы в



Рис. 51. Несоответствие фенотипа генотипу по признаку пола при синдроме Морриса.
* — фенотип (женский).

лит онтогенез. Типичен пример фри-мартингов. Замечено, что у коров в разнополох двойнях нередко рождаются нормальный бычок и фенотипически интерсексуальная телочка (фри-мартин). В эмбриогенезе между близнецами часто устанавливается перекрестное кровообращение. Можно думать, что вещества из организма бычка попадают в кровоток телочки и вызывают маскулинизирующее действие.

Опыт по переопределению пола с помощью гормонов был произведен на аквариумных рыбках мелаках (*Oryzias latipes*), осо-

процессе индивидуального развития, что сдвигает соотношение количества X-хромосом и наборов аутосом в сторону мужского типа. Клетки левой половины тела сохраняют обе X-хромосомы. Известны, однако, примеры отклонения фенотипа организма в сторону противоположного пола, несмотря на комбинацию половых хромосом (рис. 50, 51). Лишь у части индивидуумов с истинным гермафродитизмом обнаруживается мозаицизм по половым хромосомам (табл. 12).

Описаны случаи закономерной смены пола особи в жизненном цикле. Так, брюхоногий моллюск *Crepidula plana* последовательно проходит стадии самца, гермафродита и самки. Если развитие происходит в отсутствии самок, первая стадия укорачивается. Тихоокеанские рыбки *Labroides dimidiatus* обитают группами из нескольких самок и одного самца. Если самец погибает, то у наиболее активной самки (α-самки) происходит полная реверсия пола, включающая развитие функционально полноценных семенников. Наблюдения из практики животноводства и результаты некоторых экспериментов показывают, что расхождение фенотипа и генотипа по признаку пола зависит от условий, в которых происхо-

Таблица 12 Генетическая конституция лиц с истинным гермафродитизмом

Генетическая конституция	Количество случаев
46, XY	9
46, XX	6
46, XY/46, XX (мозаичная)	2
Всего	17

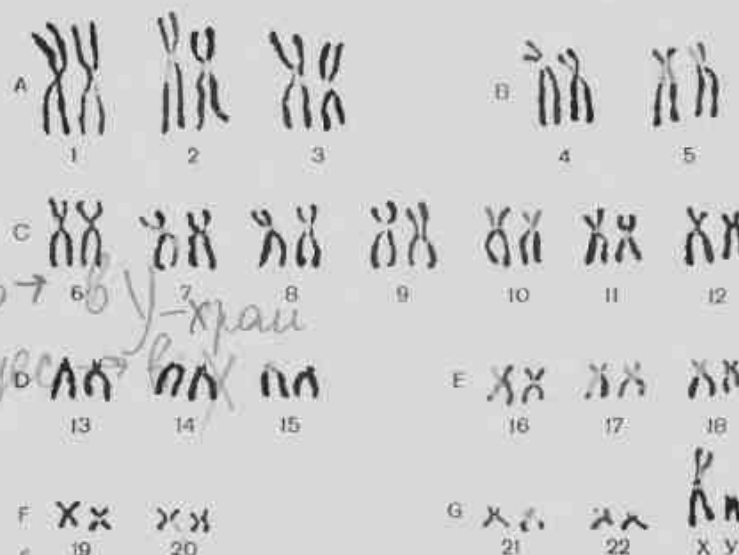


Рис. 51. Продолжение

6 — генотип 46, XY (мужской).

бенность которых заключается в локализации доминантного аллеля красной окраски тела (R) в хромосоме Y, а рецессивного r — в гомологичном локусе хромосомы X (рис. 52). В отсутствие кроссинговера, который происходит редко, у мелаков из поколения в поколение воспроизводятся белые самки ($X'X'$) и красные самцы ($X'Y^R$). Выклюнувшимся малькам в течение 8 мес скормливали женский половой гормон, в результате чего все поколение оказалось самками.

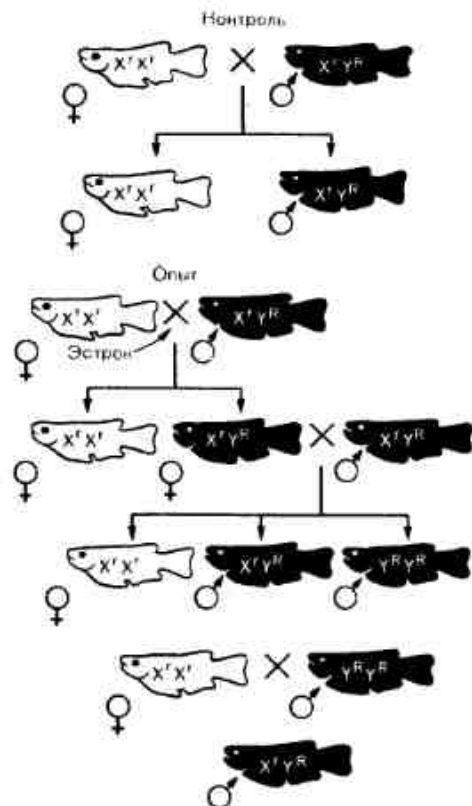


Рис. 52. Переопределение фенотипических признаков пола у медак.

подобных испытывает наименьшее стрессовое напряжение. Этим объясняется, что именно α -самка, занимающая в иерархической структуре группы 2-ю ступень, заменяет погибшего самца.

Рассмотренные примеры говорят о влиянии на процесс формирования фенотипа условий развития организма и факторов внешней среды. Синдром Морриса убеждает в зависимости этого процесса также от генных взаимодействий. Такие люди, несмотря на мужской генотип XY, имеют в целом женский фенотип (см. рис. 51). Правда, у них отсутствуют менструации и наблюдаются некоторые характерологические и физические черты, присущие в большей мере мужскому полу (решительность, предприимчивость, выносливость к физическим нагрузкам). Поначалу эмбриогенез лиц с синдромом Морриса соответствует мужской генотипической конституции зиготы; закладка половой железы развивается в семенник, клетки которого продуцируют мужской половой гормон. Но в силу гомозиготности по рецессивному аллелю (*tfm* (transformer)) в таких зародышах не образуется белок-рецептор, который делает клетки развивающихся тканей и органов чувстви-

тельными к гормону. В отсутствие взаимодействия продуктов активности различных генов — гормона и рецептора развитие по мужскому варианту прекращается.

Развитие признака пола происходит в два этапа. На первом этапе в момент оплодотворения осуществляется определение пола будущего организма при помощи генотипического хромосомного механизма. На втором этапе в ходе онтогенеза происходит дифференциация пола, т. е. формирование конкретного фенотипа с учетом особенностей генотипа и условий развития. На этом этапе включаются такие факторы, как генные взаимодействия и влияния внешней среды. При этом генотип дает общее направление развития и определяет пределы модификаций признаков.

У человека, как и у других организмов, зигота потенциально бисексуальна. Главным фактором, сдвигающим фенотип в мужскую сторону, является Y-хромосома. Выбор направления происходит на 6—10 нед эмбриогенеза. Если в указанный срок зародыш, имеющий Y-хромосому, не начал развиваться в мужском направлении, в дальнейшем он приобретает женские вторичные половые признаки. Широта «нормы реакции» признака пола варьирует у представителей разных видов, чем объясняется то, что возможность переопределения пола во взрослом состоянии ограничена узким кругом животных.

Пример с переопределением пола у *Labroides dimidiatus*, о чем шла речь выше, подтверждает роль гормонов, в частности надпочечниковых желез, в развитии признака пола в природных условиях. У этих океанских рыб мужской фенотип возникает у особи, которая в сообществе себе

примерно половина из них были красными, т. е. имели мужской генотип (X^Y). Наряду с типичными вторичными половыми признаками у таких самок были яичники, и в скрещиваниях с нормальными самцами они давали потомство. При этом наблюдалось необычное расщепление по признаку пола — на одну самку приходилось три самца, что объяснялось выработкой яйцеклеток с хромосомой Y^R . В таких скрещиваниях появлялись и необычные по генетической конструкции самцы — $Y^R Y^R$, которые скрещивались с нормальными самками (X^X). При этом все потомство было представлено самцами (X^Y).

5.2.10. Молекулярно-биологические представления о строении и функционировании генов

Молекулярная биология как самостоятельное направление сложилось в последние десятилетия. К настоящему времени ее идеи проникали во все отрасли науки о жизни и определяют главные тенденции развития теоретической, экспериментальной и прикладной биологии. Молекулярная биология складывалась в ходе исследований физико-химических свойств и биологической роли нуклеиновых кислот и белков. Основы ее заложены работами по генетике вирусов и фагов, химической природе наследственного материала, механизму биосинтеза белка, биологическому коду, закономерностям ультраструктурной

Таблица 13. Состав азотистых оснований ДНК из разных источников

Организм	Источник ДНК	Азотистые основания				A+T	A	G
		A	T	G	C	G+C	T	C
Теленок	Видочковая железа	29,0	28,5	21,2	21,2	1,35	1,01	1,00
Курица	Эритроциты	28,8	29,2	20,5	21,5	1,39	0,99	0,95
Посох	Сперма	29,7	29,1	20,8	20,4	1,42	1,02	1,02
Морской краб	Все ткани	47,3	47,3	2,7	2,7	8,75	1,00	1,00
Эвглена	Клеточная ДНК	22,6	24,4	27,7	25,8	0,88	0,93	1,07
Эвглена	Хлоропласты	38,2	38,1	12,3	11,3	3,23	1,00	1,09
Кишечная палочка		24,7	23,6	26,0	25,7	0,93	1,04	1,01
Фаг T2		32,5	32,5	18,2	16,8	1,88	1,00	1,12

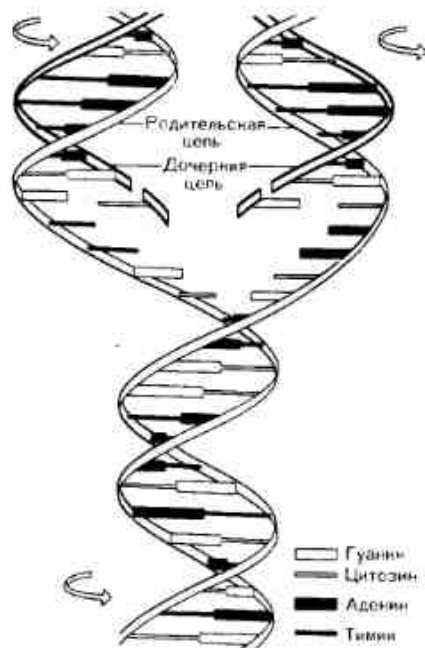


Рис. 53. Реализация принципа комплементарности в процессе редупликации ДНК.

раль осуществляется закономерно, в соответствии с принципом комплементарности — адениловый нуклеотид связывается с тимидиловым нуклеотидом, а гуаниловый с цитидиловым (рис. 53). Такая конструкция делает возможным полуконсервативный способ редупликации ДНК. Вместе с тем вдоль биспирали ДНК пары А — Т и Г — Ц располагаются случайным образом — $A + T \neq G + C$. Следовательно, путем независимого комбинирования нуклеотидов, различающихся по азотистому основанию, по длине молекул ДНК удается записать разнообразную информацию, объем которой пропорционален количеству нуклеиновой кислоты в клетке.

Согласно молекулярно-биологическим представлениям ген как единица функционирования наследственного материала характеризуется сложным строением. Многие детали тонкой структуры гена остаются неизвестными. Вместе с тем успехи современной науки в этой области достаточно велики, чтобы можно было нарисовать принципиальную модель функционирующего гена.

Функциональная активность гена заключается в синтезе на молекуле ДНК молекул РНК или транскрипции (переписывании) биологической информации с целью ее использования для образования белка. Единицы транскрипции (транскриптоны) превышают по размерам структурные гены (рис. 54). Согласно одной из моделей транскриптона в клетках эукариот он состоит из неин-

организации клетки. В связи с этим молекулярную биологию можно определить как область изучения закономерностей структуры и изменений информационных макромолекул и участия их в фундаментальных процессах жизнедеятельности.

В области генетики молекулярная биология вскрыла химическую природу вещества наследственности, показала физико-химические предпосылки хранения в клетке информации и точного копирования ее для передачи в ряде поколений. ДНК большинства биологических объектов (от млекопитающих до бактериофага) содержит равные количества нуклеотидов с пуриновыми (аденин, гуанин) и пиримидиновыми (тимин, цитозин) азотистыми основаниями (табл. 13). Это означает, что объединение молекул ДНК в двойную спи-



Рис. 54. Схема регуляции транскрипции в эукариотической клетке. Объяснение в тексте.

формативной (акцепторной) и информативной зоны. Последняя образована структурными генами (цистроны), которые разделены вставками ДНК — спейсерами, не несущими информации об аминокислотных последовательностях белков. Неинформативная зона начинается геном-промотором (p), к которому присоединяется фермент РНК-полимераза, катализирующая реакцию ДНК-зависимого образования рибонуклеиновых кислот. Далее следуют акцепторные гены или гены-операторы (a_1, a_2 и т. д.), связывающие регуляторные белки (r_1, r_2 и т. д.), изменения которых «открывают» ДНК структурных генов (s_1, s_2 и т. д.) для считывания информации. На транскрипционном синтезируется одна большая молекула РНК. Благодаря процессингу неинформативная ее часть разрушается, а информативная расщепляется на фрагменты, соответствующие отдельным структурным генам. Эти фрагменты в виде иРНК для синтеза конкретных полипептидов транспортируются в цитоплазму. Согласно приведенной модели в транскрипте находится несколько структурных генов. Группа этих генов образует функциональный блок и называется опероном. Функциональное единство оперонов зависит от наличия генов-операторов, которые воспринимают сигналы из метаболического аппарата цитоплазмы и активируют структурные гены.

Природа сигналов, регулирующих функцию генов, изучена у прокариот. Это белки, синтез которых контролируется особыми генами-регуляторами, действующими на гены-операторы. Активация структурных генов посредством генов-регуляторов и операторов представлена на схеме (рис. 55). В обычных условиях ген-регу-

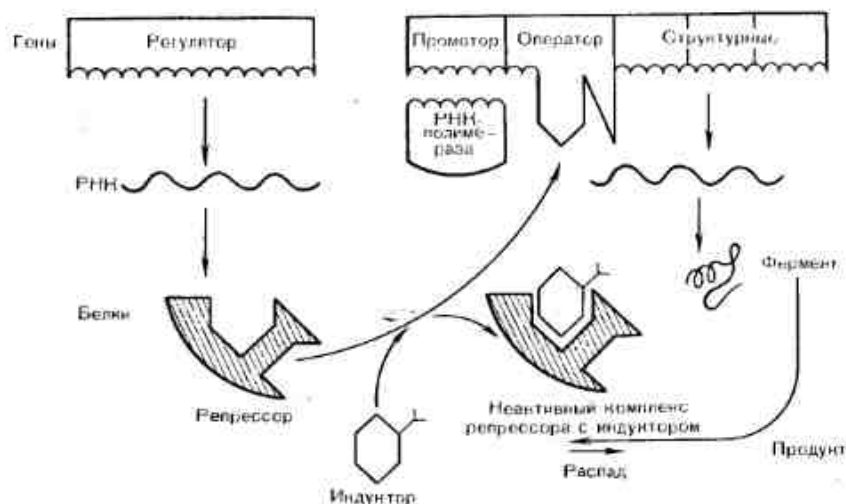


Рис. 55. Схема регуляции транскрипции структурных генов прокариотической клетки по типу индукции.

лятор активен и в клетке протекает синтез белка-репрессора, который связывается с геном-оператором и блокирует его. Это выключает из функции весь оперон.

Включение оперона происходит, если в цитоплазму проникают молекулы субстрата, для переваривания которого требуется возобновление синтеза соответствующего фермента. Субстрат присоединяется к репрессору и лишает его способности блокировать ген-оператор. В этом случае информация со структурного гена считывается и требуемый фермент образуется. В описанном примере субстрат играет роль и н д у к т о р а (побудителя) синтеза «своего» фермента. Последний запускает биохимическую реакцию, в которой используется данный субстрат. По мере снижения его концентрации освобождаются молекулы репрессора, которые блокируют активность гена-оператора, что приводит к выключению оперона. У бактерий описана система регуляции, переводящая активные структурные гены в неактивное состояние в зависимости от концентрации в цитоплазме конечного продукта определенной биохимической реакции (рис. 56). При этом под генетическим контролем гена-регулятора образуется неактивная форма репрессора гена-оператора. Репрессор активируется в результате взаимодействия с конечным продуктом данной биохимической реакции и, блокируя ген-оператор, выключает соответствующий оперон. Синтез фермента, катализирующего образование вещества, активирующего репрессор, прекращается. Описанные системы регуляции функции структурных генов носят приспособительный характер. В первом примере синтез фермента запускается поступлением в клетку субстрата соответствующей реакции, во втором — образование фермента прекращается, как только исчезает потребность в синтезе определенного вещества.

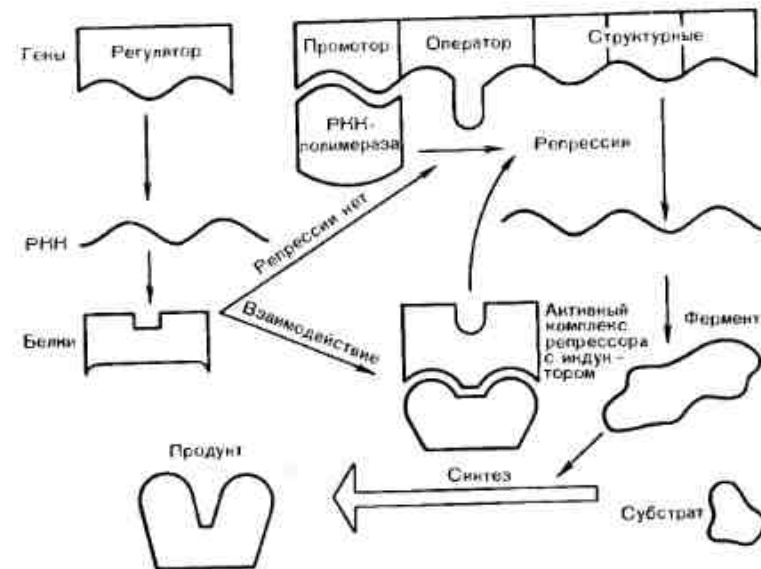


Рис. 56. Схема регуляции транскрипции структурных генов прокариотической клетки по типу репрессии.

Принципы регуляции генной активности у эукариот, по-видимому, сходны с таковыми у бактерий. Вместе с тем появление ядерной оболочки, усложнение генных взаимодействий в условиях диплоидности, необходимость тонкой корреляции генетических функций отдельных клеток многоклеточного организма повлекли за собой при переходе к эукариотическому типу клеточной организации усложнение регуляторно-генетических механизмов, генетико-биохимические и кибернетические основы которых во многом еще не выяснены. Можно предположить также, что в эволюции увеличилось число генов-операторов. Индукторами транскрипции многих структурных генов эукариот служат гормоны. Предполагается наличие генов-интеграторов, включающих в ответ на стимул одновременно «батареи генов». Генетическая система высших организмов отличается, по-видимому, большей гибкостью реакций на действие негенетических факторов. В подтверждение этого допущения рассмотрим ряд факторов. Так, некоторые структурные гены животных не являются непрерывными последовательностями кодонов, а составлены из фрагментов, которые прерываются неинформативными участками ДНК. Ген β -полипептида гемоглобина мыши, например, прерывается вставкой из 550 пар нуклеотидов. Соответствующий этой вставке участок отсутствует в зрелой глобиновой иРНК, что говорит о его разрушении в ходе процессинга первичной транскрибированной РНК с воссоединением информационных фрагментов иРНК. Информационные участки таких генов получили название экзонов, «молчащие» — интронов, а процесс воссоединения информационных фрагментов иРНК — сплайсинга (сплавания). Количес-

во ДНК в области интронов в 5—10 раз выше, чем в области экзонов. Предполагается, что сплайсинг служит механизмом образования некоторых генов в момент их функциональной активности, т. е. на уровне иРНК.

Известны также «блуждающие» структурные гены, положение которых в хромосоме меняется в зависимости от фазы жизненного цикла. Так, «тяжелые» и «легкие» полипептиды иммуоглобулинов состоят из константного (C) и варибельного (Y) участков, синтез которых контролируется сцепленными, но разными генами. В зрелых плазматических клетках эти гены разделены нетранскрибируемой вставкой длиной в 1000 пар нуклеотидов. В клетках эмбрионов названная вставка во много раз длиннее. Таким образом в процессе клеточной дифференцировки изменяется взаиморасположение генов. Исследование механизмов регуляции генной активности и генных взаимодействий у эукариот представляет важнейшую область современной молекулярной биологии и генетики.

5.2.11. Цитоплазматическая наследственность

Благодаря работам А. Вейсмана и Т. Моргана теорию наследственности эукариотических организмов называют хромосомной. Этим подчеркивается факт размещения наследственного материала в хромосомах клеточного ядра. По мере развития генетики накапливались данные, необъяснимые с точки зрения исключительно ядерной локализации генов и свидетельствовавшие о возможности прямого участия в явлениях наследственности цитоплазмы. Цитоплазматическая наследственность обеспечивается генами, локализованными вне ядра клетки. Ей соответствует особый тип одностороннего наследования по материнской линии, при котором признак передается через цитоплазму яйцеклетки. Совокупность наследственных задатков цитоплазмы называется плазмоном, а сами задатки — плазмагенами. По материнскому типу наследуется устойчивость к стрептомицину у хламидомонад, направление завитка раковины улиток, пятнистость листьев и мужская стерильность некоторых растений. Уникальной остается родословная, согласно которой в семьях трех поколений родилось 72 девочки и ни одного мальчика. Это может быть объяснено цитоплазматической наследственностью, хотя допустимы и другие объяснения.

Плазмагены разнородны по своей природе. Их можно разделить на две группы: 1) гены ДНК-содержащих органелл клетки (митохондрии, хлоропласты); 2) инфекционные агенты или симбионты клетки (вирусы, плазмиды, эписомы). Плазмагены обеих групп сходны по своим свойствам с ядерными генами и осуществляют генетический контроль синтеза ряда важных ферментов, а, следовательно, и развития некоторых сложных признаков. Они способны к редупликации и случайным, устойчивым, передающимся в ряду поколений изменениям — точковым мутациям. В качестве примера рассмотрим плазмагены митохондрий. Одна такая органелла содержит 4—5 кольцевых

молекул ДНК, каждая длиной примерно в 15 000 пар нуклеотидов. За счет собственной генетической информации в митохондриях образуются тРНК, рибонуклеиновые кислоты и белки рибосом, некоторые ферменты аэробного энергетического обмена и структурные белки. ДНК митохондрий редуплицируется, вслед за чем происходит деление исходной органеллы на две дочерние. Предположительно мутациями митохондриальных генов объясняются такие пороки развития человека, как *Spina bifida* (раздвоенный позвоночный столб), сращение нижних конечностей.

Генетический контроль структуры и функции митохондрий плазмагены обеспечивают во взаимодействии с генами хромосом ядра. Простой расчет показывает, что объем собственной наследственной информации митохондрии недостаточен для воспроизведения всей совокупности рибонуклеиновых кислот и белков органеллы. Многие белки, особенно ферментативные, включаются в структуру митохондрий, будучи синтезированы в цитоплазме на иРНК, поступившей из ядра. Описано явление генокопирования по ядерным и цитоплазматическим генам. Так, к мужской стерильности растений приводят в одних случаях мутации ядерных генов, а в других — плазмагенов.

5.2.12. Генетический анализ.

Методы генетических исследований человека

✓ Изучая наследственность и изменчивость, генетика использует разнообразные методы. Специфическим для генетического анализа является гибридологический метод, разработанный Г. Менделем. От обычных скрещиваний растений и животных с последующим наблюдением за потомством этот метод отличается следующим: 1) практикуется целенаправленный подбор родителей, различающихся по одной, двум, трем и т. д. парам контрастных (альтернативных) стабильных признаков; 2) в каждом поколении учет ведется отдельно по каждой такой паре; 3) этот учет носит количественный характер и проводится на гибридах ряда последовательных поколений; 4) осуществляется индивидуальная оценка потомства от каждого родителя в ряду поколений.

Эффективное применение гибридологического метода зависит от выбора подходящего объекта генетического анализа, который должен легко скрещиваться в условиях эксперимента, быстро достигать состояния половой зрелости, давать большое число потомков, иметь малое количество групп сцепления. Наследуемые признаки, взятые для анализа, должны, по возможности, иметь узкую «норму реакции», т. е. быть устойчивыми к модифицирующим действиям внешней среды. Именно этими качествами обладают бактериофаги, кишечная палочка, некоторые самоопыляющиеся растения (в опытах Г. Менделя — горох), кукуруза, гриб нейроспора, плодовая мушка дрозофила, мышь. Эффективность гибридологического метода в познании закономерностей наследования и законов наследственности иллюстрируется результатами опытов Г. Менделя по моно- и дигибриднему скрещиванию и Т. Г. Моргана по сцепленному наследованию. В практике генетиче-

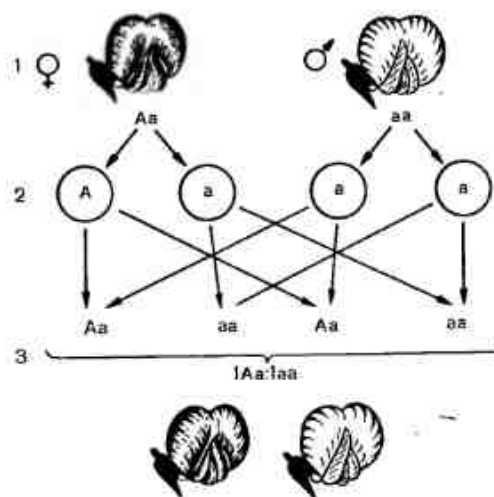


Рис. 57. Схема возвратного анализирующего скрещивания гибрида F_1 с рецессивной родительской формой.

1 — родители с пурпурной (Aa) и белой (aa) окраской плодов; 2 — гаметы родителей; 3 — расщепление потомков по генотипу и фенотипу.

Человек как объект генетических исследований имеет и недостатки, и достоинства. Так, в человеческом обществе невозможны целенаправленный подбор родительских пар и экспериментальные браки. В настоящее время большинство семей имеет не более 2—3 детей, что недостаточно для корректного статистического анализа распределения признаков в потомстве. Продолжительность жизни одного поколения людей равна 25—30 годам, а минимальный период жизни до наступления половой зрелости — 13—15 лет¹. Таким образом, генетик не может наблюдать непосредственно более 1—2 поколений. У человека много «групп сцепления» (23 против 4 у дрозофилы). Людей отличает большое наследственное разнообразие. Если допустить, что каждая пара гомологичных хромосом содержит всего по паре аллелей, то и тогда благодаря независимому комбинированию хромосом в мейозе гетерозиготные особи могут дать 8 388 608 разных типов гамет. Однако количество локусов только в X-хромосоме составляет 92. Суммарное число генов в геноме человека оценивается величинами 10^4 — 10^5 . Генетическое разнообразие и значительная вариабельность экологических и социальных условий жизни приводят к большой фенотипической изменчивости людей. Несмотря на трудности в настоящее время, человек служит объектом интенсивных генетических исследований. Преимущество человека как объекта исследования перед другими живыми организмами заключается в высоком уровне изученности его

¹ По времени наступления первой менструации среди населения ряда Западной Европы и США.

фенотипа — анатомических, физиологических, биохимических, иммунологических, поведенческих и прочих признаков.

Для изучения генетики человека применяют специальные методы. В основу генеалогического метода положено составление и анализ родословных. Составление родословной начинается с пробанда (пропозита) — человека, попавшего в поле зрения генетика или врача благодаря наличию признака, состояние которого у родственников по отцовской и материнской линиям целесообразно выяснить. В современном генеалогическом анализе широко применяются статистические методы. Генеалогический анализ позволяет: 1) установить наследственную природу признака; 2) определить тип и вариант наследования; 3) оценить пенетрантность аллеля; 4) изучать сцепление генов и их локализацию в хромосомах. Он используется также для оценки интенсивности мутационного процесса и изучения взаимодействия генов у человека. Генеалогический метод находит широкое применение в медицинской практике, для уточнения генетической природы патологического состояния и при составлении прогнозов здоровья потомков. Примеры родословных с разными типами и вариантами наследования приведены в 5.2.8.

Изучение генетических закономерностей на близнецах выполняется близнецовым методом. Рождение двойней происходит примерно в 1% случаев от общего числа родов. Монозиготными (однойцевыми, идентичными) называют близнецов, развившихся из одной зиготы. Они всегда однополые и отличаются большим сходством физических признаков (рис. 58). Важной особенностью таких детей служит идентичность генотипов и, следовательно, той биологической информации, на основе которой осуществляется их онтогенез. Дизиготными (двухцевыми, неидентичными) называют близнецов, развившихся в одной беременности из различных зигот. Они бывают разнополыми, имеют в среднем 50% одинаковых генов и похожи друг на друга не более братьев и сестер, рожденных в разное время (рис. 59). От последних их, однако, отличает большая общность условий внутриутробного и постнатального развития, что также учитывается в генетических исследованиях. От общего количества двоен дизиготные составляют в среднем $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$. Соотношение рождений моно- и дизиготных близнецов варьирует в различных популяциях людей (табл. 14).

Таблица 14. Коэффициенты моно- (m) и дизиготности (d), отражающие частоту рождения одно- и двухцевых близнецов

Популяции	m	d	Популяции	m	d
Русские (XVIII-XIX век)	3,6	6,6	Африканские племена:		
.. (XX век)	3,1	4,4	зулусы	7,0	21,9
Финны (XIX век)	3,1	16,6	свази	4,0	24,0
.. (XX век)	3,6	11,7	йоруба	5,0	49,0
Французы	3,7	7,1	ибо	10,0	23,0
Голландцы	3,7	8,1	Японцы	5,3	2,2
Австрийцы	3,4	7,5	Китайцы	6,1	2,1
Индийцы	2,8	11,0	Малайцы	3,0	2,2

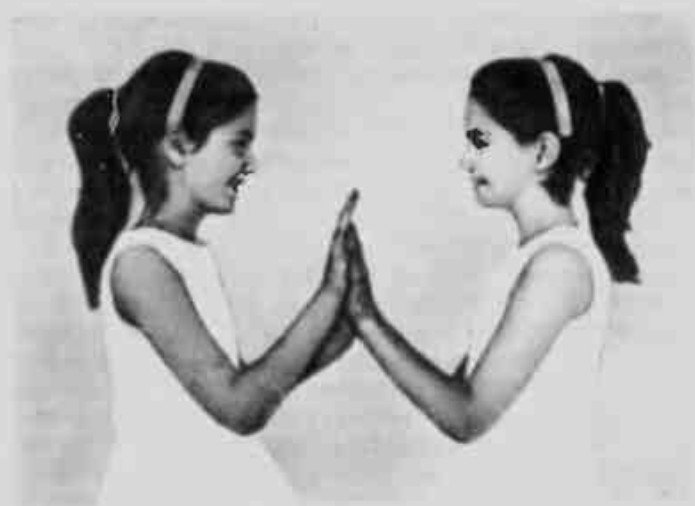


Рис. 58. Фенотипическое сходство между однояйцевыми близнецами



Рис. 59. Фенотипические различия между двуяйцевыми близнецами. Разнополная двойня, в которой сестра имеет нормальную пигментацию, а брат — альбинос.

Диагностику монозиготности проводят путем сравнения детей по совокупности внешних признаков (форма носа, губ, ушных раковин, пигментация кожи, волос), моногенным иммунологическим маркерам (эритроцитарные антигены групп крови АВ0, резус), приживлению кожного трансплантата. Близнецовый метод используется прежде всего для оценки соотносительной роли наследственности и среды в развитии

признака. При этом сопоставляется состояние признака в парах монозиготных близнецов, дизиготных близнецов, в парах близнецов и остальной популяции. Таким образом выясняются закономерности развития, соответственно, на основе одинаковых генотипов при незначительных различиях внешней среды, разных генотипов в близких условиях окружающей среды, одинаковых или разных генотипов в сходных или различающихся условиях. Иногда монозиготных близнецов различают вскоре после рождения, и на таких парах изучают закономерности развития на основе одинакового генотипа в существенно различающихся условиях экологической и социальной среды.

Для суждения о роли генотипа или условий развития сравнивают конкордантности (или дискордантности) партнеров по качественным признакам или величины дисперсии количественных признаков. Пара близнецов является конкордантной, если исследуемый признак обнаруживается у обоих партнеров, и дискордантной, если признак присутствует лишь у одного из близнецов. Чем выше

Таблица 15. Конкордантность моно- и дизиготных близнецов по некоторым нормальным признакам и заболеваниям

Признак или заболевание	Конкордантность (%)	
	монозиготные	дизиготные
Цвет глаз	99,5	28,0
„ волос	97,0	23,0
„ кожи	100,0	45,0
Форма носа	100,0	30,0—35,0
„ ушей	98,0	20,0
Пальцевые линии	92,0	40,0
Начало менструаций (различие в месяцах)	3	13
Косоглазие	32,0	3,0
Заячья губа	33,0	5,0
Врожденный вывих бедра	41,0	3,0
Туберкулез	37,0	15,0
Бронхиальная астма	47,0	24,0
Сахарный диабет	65,0	18,0
Корь	98,0	94,0
Коклюш	97,0	93,0

конкордантность, тем большую роль в развитии признака играет наследственность (табл. 15). Совпадение значений конкордантности в парах моно- и дизиготных близнецов свидетельствует о преобладающем значении в развитии признака факторов среды. Такая ситуация складывается в отношении некоторых инфекционных болезней, заражение которыми зависит от контакта с возбудителем (см. корь и коклюш в табл. 16).

Значения конкордантности в парах моно- и дизиготных близнецов используют в расчетах показателя влияния наследственности на

фенотип. Он служит более строгим критерием, чем непосредственно конкордантность. При выраженной изменчивости качественного признака, например из-за меняющейся пенетрантности гена, показатели конкордантности искажаются. Состояние количественного признака в парах близнецов оценивается величиной дисперсии, которая служит статистическим показателем пределов варибельности этого признака в разных группах людей. Меньшая варибельность указывает на большую генетическую обусловленность. Используя данные близнецового метода в оценке соотносительной роли наследственности и среды в формировании признаков, необходимо учитывать сложный характер процесса развития фенотипа. Так, известны монозиготные близнецы-сестры с нормальным кариотипом. Одна из девочек была здоровой носителем аллеля гемофилии, а вторая болела гемофилией. Дискордантность по рассматриваемому признаку возникла у сестер, видимо, потому, что у больной генетическая инактивация затронула преимущественно отцовские X-хромосомы.

Цитогенетический метод заключается в изучении хромосом при помощи микроскопа. Чаще объектом микрофотографирования служат митотические (метафазные), реже мейотические (профазные и метафазные) хромосомы. В интерфазных ядрах соматических клеток женщин легко определяется генетически инактивированная X-хромосома (половой хроматин или тельце Бара). В последнее время с помощью люминесцентной микроскопии идентифицируется Y-хромосома клеток мужчин.

Применяемые гистологические методы дают сплошную или дифференциальную окраску вещества хромосом, что позволяет провести их групповую или индивидуальную идентификацию. С помощью цитогенетического метода осуществляют: 1) изучение кариотипов организма; 2) уточнение числа хромосомных наборов, количества и морфологии отдельных хромосом для диагностики хромосомных болезней; 3) составление генетических карт хромосом; 4) изучение геномных и хромосомных мутаций. Технически наиболее просто диагностировать изменение числа X-хромосом. Для этого подсчитывают количество телец полового хроматина в ядрах лейкоцитов периферической крови или эпителиальных клеток слизистой оболочки ротовой полости (рис. 60).

Методы генетики соматических клеток образуют отдельную группу. Их объединяет сходство объекта исследования, каковым служат клетки органов и тканей, выращиваемые на питательной среде вне организма. В процессе культивирования проводят клонирование, т. е. размножение потомков единственной клетки, выделенной из общей клеточной массы. Такие потомки имеют идентичные генотипы. Подбирая питательные среды, проводят селекцию (отбор) клеток, отличающихся определенными признаками. В условиях культуры удается получить клетки-гибриды, в которых совмещены геномы разных особей одного вида или организмов разных видов.

Существуют гибриды клеток человека и мыши, крысы, морской свинки, обезьяны. В генетических исследованиях человека эта группа



Рис. 60. Соответствие количества телец «полового хроматина» в соматических клетках генетической конституции организма по X-хромосоме
— зависимость количества телец от числа X-хромосом

методов позволяет осуществлять: 1) анализ сцепления и локализации генов; 2) изучение первичных продуктов активности отдельных генов; 3) вскрытие механизмов взаимодействия генов и путей регуляции генной активности; 4) изучение генных мутаций. Эти методы нашли применение в медицинской практике. Путем исследования культур клеток околоплодной жидкости еще до рождения ребенка диагностируют более шестидесяти наследственных заболеваний.

Особенности распределения наследственных признаков и контролируемых их генов в разных группах людей изучаются при помощи популяционно-статистического метода. Указанный метод позволяет: 1) оценить вероятность рождения лиц с определенным фенотипом в данной группе населения или в близкородственных браках; 2) рассчитать частоту носительства в гетерозиготном состоянии рецессивных аллелей. В основе метода лежит закон Харди — Вейнберга, который будет рассмотрен ниже.

В последние годы расширяется круг методов, в основном биохимических, которые позволяют диагностировать гетерозиготное носительство нежелательного аллеля. Это возможно в тех случаях, когда интересующий врача-генетика аллель проявляет свойство кодоминантности или же имеет место дозовый эффект и выраженность признака доминантной гомозиготы и гетерозиготы различна. Так, при электрофоретическом анализе гемоглобина гетерозигот HbA/HbS обнаруживается как нормальный, так и аномальный белок (рис. 61).

Гетерозиготные носители рецессивного аллеля фенилкетонурии реагируют на введение фенилаланина более сильным повышением концентрации аминокислоты в плазме крови, чем нормальные гомозиготы. Эти методы широко используются в медико-генетическом консультировании для определения вероятности рождения ребенка с наследственным заболеванием.

В разделе экспериментальной патологии, изучающем наслед-

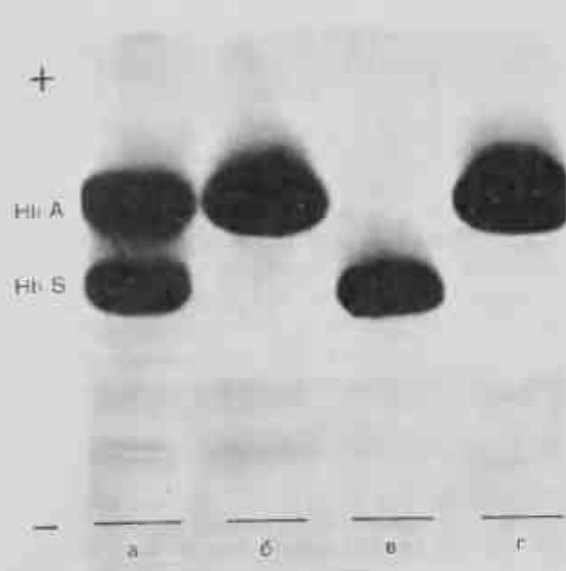


Рис. 61. Образование нормального и аномального гемоглобина гетерозиготами по locus серповидноклеточности эритроцитов.

а — гетерозиготный организм; б — нормальный организм; в — организм, гомозиготный по аллелю серповидности; г — контроль.

Рис. 62. Альбицизм.

а — млекопитающие.



ственные болезни, применяется метод моделирования на животных наследственно обусловленных патологических признаков человека. Теоретическую основу его составляет закон гомологичных рядов наследственной изменчивости Н. И. Вавилова. У животных обнаружены мутации, приводящие к развитию гемофилии, сахарного диабета. На рис. 62 показаны организмы разных классов и типов — рецессивные гомозиготы по аллелю альбицизма.



Рис. 62. Продолжение.

б — рыбы; в — насекомые.

5.3. ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Благодаря наследственности достигается единообразие плана строения, механизмов развития и жизнеобеспечения организмов одного вида. Разнообразие деталей строения и физиологических отправления особей, наблюдаемое на фоне указанного единообразия, зависит от изменчивости.

Схема 4

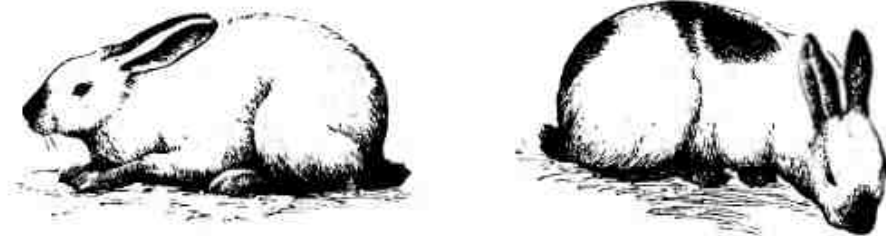
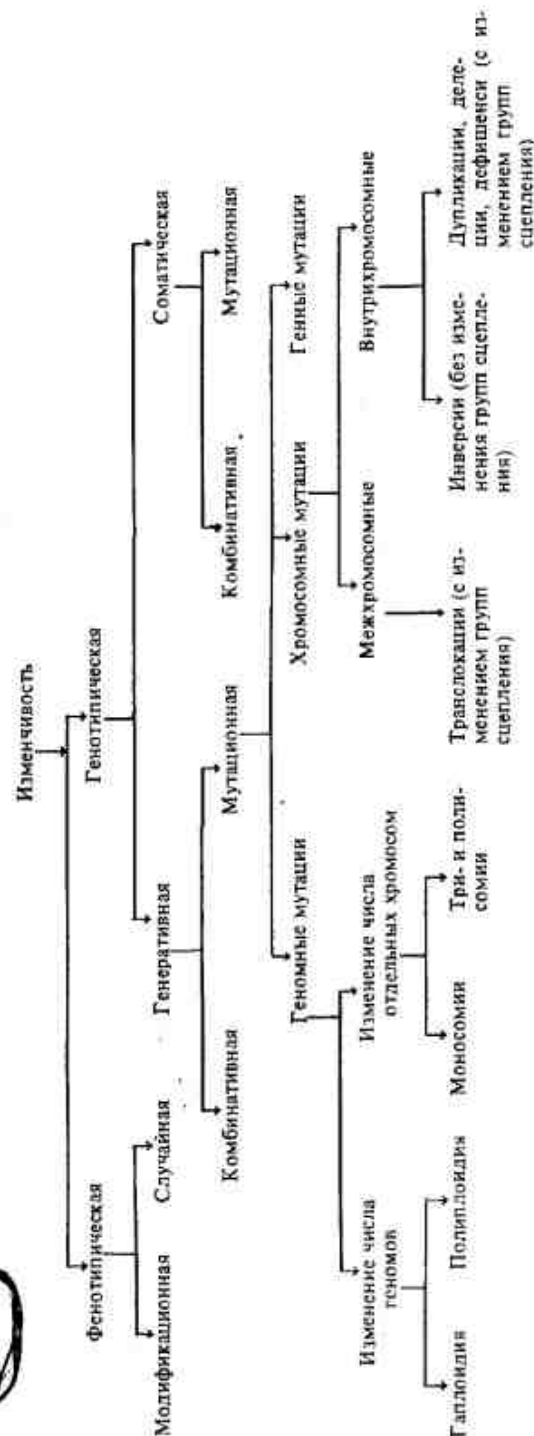


Рис. 63. Кролики горностаевой породы.

а — фенотип обычный, б — при пониженной температуре на спине и кресте выросла темная шерсть

Изменчивость является результатом различных процессов. Некоторые из них происходят в наследственном материале (генотипе). Другие ограничиваются фенотипом. В соответствии с этим выделяют изменчивость генотипическую и фенотипическую. Фенотипическая изменчивость подразделяется на модификационную и случайную; а генотипическая, в зависимости от природы изменяющихся клеток, — на генеративную и соматическую с выделением в них мутационной и комбинативной изменчивости. В классической генетике мутацией называется скачкообразное изменение наследственно обусловленного признака. Мутации возникают внезапно, без переходных состояний по сравнению с исходной формой признака. Они устойчивы во времени и происходят применительно к одному признаку в различных направлениях. Одна и та же мутация может возникать повторно. Мутации классифицируют в зависимости от уровня организации наследственного материала, на котором происходит изменение, проявляющееся затем на уровне признака. Так, выделяют генные, хромосомные и геномные мутации. Отдельные виды геномных и хромосомных мутаций разграничивают, исходя из характера изменения — отклонения в числе геномов, количестве или морфологии хромосом. Основные типы и формы изменчивости представлены на схеме 4.

5.3.1. Фенотипическая изменчивость

Фенотипическая изменчивость охватывает изменения состояния непосредственно признаков, которые происходят под влиянием условий развития или факторов внешней среды. Наследственный материал при этом в изменения не вовлекается.

Если фенотипические изменения не выходят за пределы «нормы реакции» и вызываются известным фактором внешней среды, их называют модификациями. Так, существует порода кроликов русских горностаевых, которые имеют белый мех с черными пятнами на кончике морды, ушах, лапах, хвосте. Если на спине такого кролика выбрить участок и поместить животное на некоторое время на холод, то оголенное место зарастает темной шерстью (рис. 63). На участках,

заятых обычно темной шерстью, при повышении температуры сверх определенного предела вырастает белая шерсть. При выращивании в обычном температурном режиме кроликов, рожденных от родителей с измененным описанным способом распределением темной шерсти, воспроизводится исходный горностаевый тип окраски. Таким образом, регистрируемая изменчивость затрагивает лишь фенотип особи и обуславливается воздействием конкретного фактора среды — температурного. Этот фактор изменяет функцию гена, контролирующего синтез пигмента. Последнее подтверждается тем, что кролики-альбиносы не реагируют на изменение температуры появлением участков темной шерсти. Модификационная изменчивость в естественных условиях обитания имеет приспособительное значение. Так, у обычного для прибрежной зоны рек и озер растения стрелолиста строение листа соответствует месту произрастания — на суше, с частичным или полным погружением в воду.

Фенотипические изменения называют с л у ч а й н ы м и, если они появляются в результате совместного действия на организм многих факторов внешней среды, причем интенсивность действия каждого из них сопоставима и незначительна (Б. Л. Астауров). Закономерности фенотипической изменчивости важны для медицинской практики, так как знание их помогает оценить значение отдельных факторов среды или всей совокупности условий, в которых протекает онтогенез, для развития фенотипа. Модификационной изменчивостью объясняется феномен фенокопирования. В качестве примера рассмотрим гипоспадию, — порок развития мужской половой системы. Он проявляется в смещении наружного отверстия мочеиспускательного канала с головки полового члена к его основанию. Причиной гипоспадии могут быть изменения в генетическом материале или отклонения в ходе эмбриогенеза. В последнем случае изменение представляет собой фенокопию. Тактика врача в отношении больных гипоспадией в обоих случаях одинакова — производится хирургическое исправление дефекта. Но для решения вопроса о возможности рождения в семье страдавшего гипоспадией больного ребенка необходимо разграничение случаев заболевания генотипической и фенотипической природы.

5.3.2. Генные мутации

В классической генетике генной (точковой, истинной) мутацией называется неразличимое с помощью микроскопа изменение внутренней организации хромосомы на уровне отдельных генов, которое обнаруживается по появлению в потомстве измененного признака. Современная генетика подчеркивает, что генные мутации заключаются в изменении химической структуры генов. Происходит нарушение последовательности нуклеотидов в ДНК, что ведет к искажению наследственной информации в соответствующих фрагментах молекул нуклеиновой кислоты. Конкретно генные мутации являются заменами, вставками, выпадениями и потерями пар нуклеотидов (рис. 64). Наименьший участок молекулы ДНК, изменение которого приводит к мутации, называется мутон^{ом}. Он равен одной паре нуклеотидов.

Существует несколько классификаций генных мутаций. Спонтанной (самопроизвольной) называют мутацию, которая происходит вне прямой связи с каким-либо физическим или химическим фактором внешней среды. Если мутации вызываются намеренно, воздействием на организм факторами известной природы, они называются индуцированными. Агент, индуцирующий мутации, называют мутагеном.

Природа мутагенов разнообразна — это физические факторы, химические соединения, в том числе вещества, используемые в сельском хозяйстве в качестве гербицидов (гидразид малеиновой кислоты) и пестицидов (ДДТ), в медицине в качестве лекарственных препаратов (производные тиазинового ряда, нитрофураны), в различных производствах (афосид — импрегатор текстильных тканей, формальдегид — производство искусственных смол, гидроксиламин — производство бумаги), в пищевой промышленности (натрий бисульфит — консервант вин). Установлено мутагенное действие некоторых биологических объектов — вирусов, простейших, гельминтов при проникновении их в организм человека. Соответственно различают физические, химические, фармакологические, промышленные, биологические мутагены. Среди физических мутагенов сильное мутагенное действие оказывают ионизирующее (радиационный мутагенез) и ультрафиолетовое излучение. Отдельные виды мутагенов вызывают специфические повреждения ДНК. Ультрафиолетовое облучение, активируя пиримидиновые азотистые основания, способствует образованию тиминового димера «—Т—Т—». Эффект азотистой кислоты объясняется, по-видимому, дезаминированием (отщеплением аминогруппы) аденина, гуанина и цитозина. Химические аналоги азотистых оснований, например бромгуанил, заменяют в процессе синтеза нормальные основания и приводят к ошибкам репликации.

В результате доминантных и рецессивных мутаций в фенотипе появляются доминантные и рецессивные измененные признаки (см. табл. 9). Доминантные мутации проявляются в фенотипе уже в 1-м поколении. Рecessивные мутации скрыты в гетерозиготах от действия естественного отбора, поэтому они накапливаются в генофондах видов в большем количестве.

В силу системного принципа организации генотипа лишь в редких случаях мутации, возникающие заново, являются по своему физиологи-

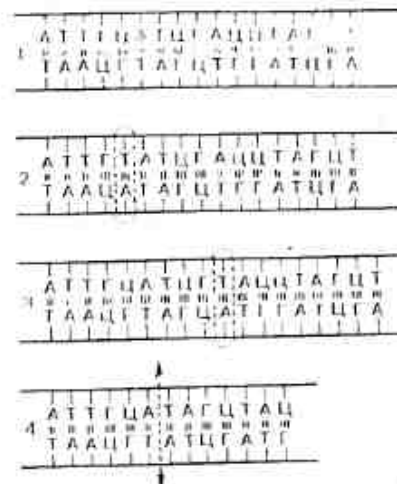


Рис. 64. Главные классы генных мутаций.

1 — нормальная последовательность нуклеотидов; 2 — замена пары «Ц-Г» на пару «А-Т»; 3 — вставка пары «Т-А»; 4 — потеря блока из шести пар оснований.

ческому действию благоприятными или нейтральными, повышающими или хотя бы не снижающими жизнеспособности их носителей — мутантов. Чаше наблюдаются неблагоприятные мутации, среди которых выделяют летальные и полuletальные¹. Первые приводят организм к гибели на ранних этапах индивидуального развития, например на стадии зиготы. В случае полuletальной мутации эмбриогенез может быть завершен, однако у такого организма жизнеспособность настолько снижена, что он погибает до достижения половой зрелости и не участвует в репродуктивном процессе, а следовательно, не передает своих генов потомкам. Даже выраженный неблагоприятный эффект рецессивных летальных и полuletальных мутаций не препятствует их сохранению в генофондах видов в скрытом гетерозиготном состоянии. В зависимости от функционально-генетической характеристики мутировавших генов мутантные аллели оказывают разное плеiotропное действие.

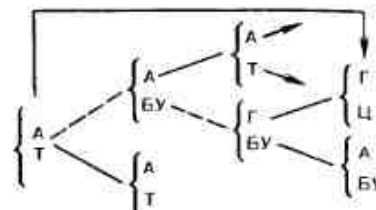
Показателем интенсивности мутационного процесса служит частота мутирования, которую рассчитывают в среднем на геном или отдельно для конкретных локусов. Средняя частота мутирования сопоставима у широкого круга живых существ (от бактерий до человека) и не зависит от уровня и типа морфофизиологической организации. Она равна 10^{-4} — 10^{-6} мутации на 1 locus за поколение. Продолжительность жизни одного поколения людей составляет 25—30 лет. Принимая у человека среднюю частоту мутирования равной 1×10^{-5} , а количество локусов 10^5 — 10^6 , можно видеть, что на каждый гаплоидный набор генов за поколение возникает от одной до десяти новых мутаций. Частота мутирования отдельных генов варьирует более широко. От частоты мутаций в конкретном локусе зависит относительное количество гамет, несущих соответствующий мутантный аллель (табл. 16).

Таблица 16. Частота мутаций у человека

Заболевание, вызываемое мутацией	Частота мутации	Число мутантных половых клеток (на 1 млн. гамет)
Эпидемия	$4,8 \times 10^{-6}$	4—5
Недоразвитие радужной оболочки (аниридия)	$1,2 \times 10^{-5}$	12
Талассемия	$4,0 \times 10^{-4}$	400
Серповидноклеточная анемия	$1,0 \times 10^{-2}$	10 000
Альбинизм	$2,8 \times 10^{-5}$	28
Ихтиоз	$1,1 \times 10^{-5}$	11
Общая цветовая слепота	$2,8 \times 10^{-5}$	28
Гемофилия (данные по Англии)	$2,0 \times 10^{-5}$	20
(данные по Дании)	$3,2 \times 10^{-5}$	32

¹ Данная классификация, как и деление на спонтанные и индуцированные мутации, распространяется на хромосомные и геномные мутации.

Рис. 65. Генная мутация по типу замены, индуцируемая мутагеном 5-бромурацилом.



На интенсивность мутирования влияет генетическая конституция особи в целом. К примеру, частота мутации $R^+ \rightarrow r^+$ у кукурузы колумбийской и корнельской линий различается в 3 раза и составляет 6,2 и 18,2 на 10^4 гамет. Описаны аллели-мутаторы, присутствие которых в геноме изменяет, иногда на несколько порядков, частоту мутирования в других локусах. Частота мутирования некоторых генов изменяется в зависимости от нахождения их в яйцеклетке или сперматозоиде. Так, сопоставление числа рождающихся женщин и мужчин, гетерозиготных и гемизиготных по аллелю гемофилии, позволяет заключить, что названная мутация случается в 10 раз чаще в мужских гаметах. По локусу мышечной дистрофии Дюшенна, который также локализуется в X-хромосоме, частота мутирования в гаметах обоих типов одинакова. На интенсивность мутирования влияет состояние организма. Вероятность присутствия в сперматозоиде аллеля синдрома Марфана, например, растет с возрастом мужчины. В опытах на животных показан рост интенсивности мутационного процесса с повышением температуры. Этот вывод не подтверждается для человека. Так, не установлено различий в среднем уровне мутирования генов сперматозоидов и яйцеклеток, хотя последние благодаря положению яйчников в глубине тканей развиваются при более высокой температуре.

Молекулярные механизмы генных мутаций окончательно не выяснены. Предположительно изменения ДНК служат следствием ошибок в ходе таких внутриклеточных процессов, как редупликация, рекомбинация и репарация (восстановление после повреждений) наследственного материала.

Роль ошибок редупликации в возникновении генных мутаций иллюстрирует следующий пример. Допустим, что в процессе синтеза в молекулу ДНК вместо обычного азотистого основания тимина включается его химический аналог бромурацил (БУ), что приводит к образованию пары «А—БУ». В отличие от тимина бромурацил имеет большее сродство не к аденину, а к гуанину, что в следующей редупликации ДНК клетки даст пару «БУ—Г». Благодаря этому в очередном редупликационном синтезе появляется пара «Г—Ц» (рис. 65). Таким образом вместо исходной пары «А—Т» в определенном участке молекулы ДНК образуется пара «Г—Ц», что соответствует мутации по типу замены.

О появлении генных мутаций вследствие ошибок рекомбинации наследственного материала свидетельствует меньшее в 10—20 раз количество мутаций в клетках дрожжей при бесполом размножении, чем при половом, когда происходит мейоз.

Репарация наследственного материала заключается в ферментативном разрушении измененного участка молекулы ДНК с восстановлением на этом отрезке последовательности нуклеотидов, комплементарной фрагменту неповрежденной молекулы ДНК. В некотором проценте случаев фермент ошибочно разрушает фрагмент нормальной молекулы ДНК, комплементарный измененному. В результате последующего синтеза образуется мутантная двойная спираль.

Так как молекула ДНК представлена двойной спиралью, образование генной мутации проходит в два этапа. На первом этапе изменение захватывает лишь одну молекулу биспирали. Это состояние называется молекулярной гетерозиготностью или потенциальной мутацией. Переход в истинную мутацию происходит путем распространения изменения на гомологичный локус комплементарной молекулы. В результате достигается состояние молекулярной гомозиготности. Распространение изменения на обе молекулы двойной спирали приводит к тому, что мутация наследуется всеми потомками мутировавшей клетки. Согласно распространенной гипотезе переход в состояние молекулярной гомозиготности является результатом ошибки репарации. Альтернативное объяснение заключается в том, что в ближайшем цикле редупликации образуются полностью мутантная и нормальная биспираль ДНК, которые при делении расходятся в разные дочерние клетки. В последующих циклах редупликации и деления одна клеточная линия погибает вследствие различной жизнеспособности мутантных и нормальных клеток.

5.3.3. Биологические антимутационные механизмы

В результате точковых мутаций изменяется смысл биологической информации, записанной в генах. Последствия этого могут быть двоякого рода. В мало меняющихся условиях обитания новая информация обычно снижает выживаемость вида. При резкой смене условий обитания, освоении видом новой экологической ниши наличие разнообразной информации в генофонде полезно. Характерен пример с бабочками березовыми пяденицами (*Biston betularia*). Исходная популяция бабочек на Британских островах состояла из светлых особей, темные особи — меланисты — встречались в единичных экземплярах. К началу текущего столетия в промышленных районах Англии меланисты составляли уже более 99% популяции, что было связано с загрязнением лесов копотью. На фоне закопченных стволов деревьев темная окраска стала защитной. В незагрязненных областях светлые формы сохраняются в большинстве. Темная окраска бабочек развивается в присутствии доминантного аллеля *C* (carbonaria), а светлая — рецессивного *c*. Наличие двух аллелей по локусу синтеза меланина, таким образом, расширяет зону расселения березовых пядениц.

Интенсивность мутационного процесса поддерживается на уровне, при котором возникновение и сохранение новой биологической

информации не вызывает катастрофического снижения жизнеспособности вида. Важная роль в ограничении неблагоприятных последствий генных мутаций принадлежит естественным антимутационным барьерам, различающимся по своей природе. Так, парность хромосом в диплоидных кариотипах эукариотических организмов, благодаря феномену гетерозиготности, препятствует непременно проявлению в фенотипе рецессивных мутаций. Формой защиты против точковых мутаций служат повторы (экстракопии) некоторых генов, например кодирующих рРНК, тРНК, гистоновые белки хроматина. Интенсивность мутационного процесса снижается благодаря таким свойствам биологического кода, как триплетность и вырожденность. Протяженность в три азотистых основания минимизирует число перестановок внутри кодона. При вырожденности кода мутация в виде замены основания может дать кодон-синоним, так что нормальная последовательность аминокислот в соответствующем полипептиде не изменяется. Так, β -полипептид гемоглобина человека кодируется фрагментом ДНК из 438 нуклеотидов. Около 25% замен одного из них не вносит искажений в аминокислотную последовательность, а 2—3% приводят к образованию укороченного полипептида в связи с преждевременной терминацией синтеза иРНК. Оставшиеся 73% приводят к замене одного аминокислотного остатка. Изменения разных нуклеотидов триплета неравнозначны. Наименее эффективны замены третьего нуклеотида, 64% которых происходит без искажения смысла. Наиболее эффективны замены второго нуклеотида, которые вызывают мутации в 100%. Ограничение неблагоприятных последствий точковых мутаций достигается также благодаря неравнозначному функциональному действию различных замен аминокислот. Если новая и заменяемая аминокислоты сходны по основным свойствам, изменения в третичной структуре и биологических свойствах белка незначительны. Так, мутантные гемоглобины *S* и *C* человека отличаются от нормального замещением глутаминовой кислоты в 6-ом положении на валин и лизин. Первая замена резко изменяет свойства гемоглобина и приводит к развитию тяжелой серповидноклеточной анемии. При второй замене развивается малокровие легкой степени. Одна из причин этого заключается в том, что глутаминовая кислота и лизин гидрофильные аминокислоты, а валин гидрофобная. Рассмотренные антимутационные барьеры ограничивают проявления мутации в фенотипе особей.

Репарация или коррекция молекулярных нарушений структуры ДНК приводит к устранению из наследственного материала клетки измененного участка. Молекулярные нарушения ДНК, вызываемые различными физическими и химическими факторами, устраняются разными путями. Более универсальной является система «репарации путем вырезания», которая состоит из следующих этапов (рис. 66): а) разрыв молекулы ДНК в месте повреждения с сохранением целостности комплементарной молекулы на этом участке; б) удаление (вырезание) зоны повреждения с расширением дефекта в обе стороны; в) синтез фрагмента ДНК («заплатки») на месте разрушенного; г) восстановление непрерывности

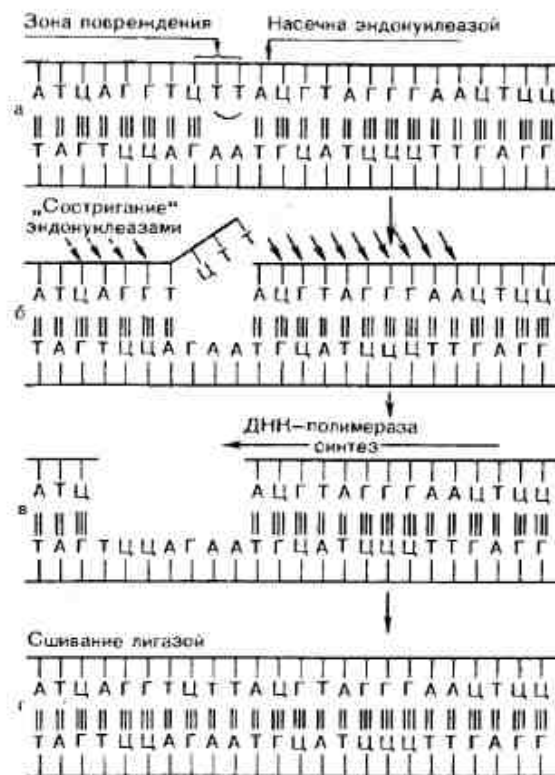


Рис. 66. Этапы репарации ДНК путем вырезания. Объяснение в тексте.

100 нуклеотидов, 5 мин — 2 ч и 3—4 нуклеотида соответственно. У эукариот найдена также система «пострепликативной репарации», которая функционирует в синтетическом периоде митотического цикла. В процессе предмитотического синтеза участки молекулы ДНК имеющие, например, тимидиновые димеры — Т—Т—, не редуцируются и на их месте образуются бреши. Недостающие фрагменты достраиваются с использованием в качестве матрицы нормальной молекулы ДНК. Это позволяет «обойти» поврежденный участок и избежать наследования первичного мутационного изменения дочерними клетками.

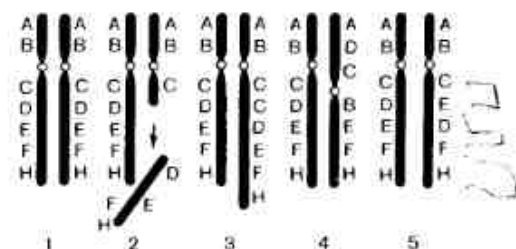
Эффективность репарации и других антимутационных барьеров с достаточной точностью не определена. Она зависит от природы повреждений ДНК и состояния клеток. Так, в клетках почек сирийского хомячка удаляется до 70% измененных нуклеотидов. Длительное культивирование этих клеток вне организма подавляет репаративные процессы.

репарируемой молекулы ДНК.

Описанным способом из молекулы ДНК устраняются, например, пиримидиновые димеры (ТТ, ТЦ, ЦЦ), которые образуются под действием УФ-облучения. Эта система репарации функционирует в клетках человека, а ее генетический дефект, заключающийся в нарушении первого этапа, приводит к заболеванию пигментной ксеродермой. У таких пациентов часто наблюдаются изменения ДНК и хромосом при действии солнечных лучей. В клетках эукариот обнаружены две разные системы «репарации путем вырезания», которые устраняют дефекты различной природы, отличаются протяженностью разрушаемого фрагмента ДНК и длительностью процесса репараций — 1—24 ч и

Рис. 67. Внутривхромосомные перестройки.

1 — исходная пара гомологичных хромосом; 2 — делеция; 3 — дупликация; 4 — инверсия



5.3.4. Хромосомные мутации

Хромосомные мутации, хромосомные перестройки или aberrации заключаются в изменении количества или перераспределении наследственного материала хромосом. Их рассматривают как рекомбинации генов, имеющие в отличие от мейотической рекомбинации нерегулярный характер. Некоторые виды таких мутаций диагностируются по изменению морфологии метафазных хромосом с помощью микроскопа. Перестройки подразделяют на внутривхромосомные и межхромосомные. Внутривхромосомные перестройки (рис. 67) заключаются в утрате части хромосомы (делеция), удвоении или умножении некоторых ее участков (дупликация), повороте фрагмента хромосомы на 180° с изменением последовательности расположения генов (инверсия). Дупликации и делеции приводят к изменению дозы генов, поэтому их рассматривают также как частные три- или моносомии по соответствующим хромосомам. При межхромосомных перестройках нехомологичные хромосомы обмениваются участками, т. е. происходит транслокация наследственного материала. Часты комбинированные нарушения морфологии хромосом, например сочетание делеции и транслокации. Некоторые виды хромосомных aberrаций приводят к изменению генного состава групп сцепления (делеции, дупликации, транслокации), другие (инверсии) — нет. Во втором случае отклонения в фенотипе мутанта обуславливаются эффектом положения, а частота хромосомных перестроек зависит от влияния внешних факторов и состояния организма. Механизмы возникновения разных видов мутаций различны, однако во всех случаях имеет место разрыв хромосомы с возможным соединением фрагментов в последующем. К хромосомным мутациям приводит первичное изменение физико-химического состояния вещества хромосомы.

При индукции хромосомных aberrаций ионизирующим излучением повреждения хромосом, вопреки теоретическим ожиданиям, распределяются неслучайным образом. Наблюдается предпочтительная локализация разрывов в гетерохроматиновых участках. Избирательное распределение мутаций в еще большей степени наблюдается при химическом мутагенезе.

Хромосомные мутации изменяют дозу некоторых генов, вызывают

перераспределение генов между группами сцепления, меняют локализацию их в группе сцепления. Этим они нарушают генный баланс клеток организма, в результате чего происходят отклонения в соматическом (физическом) и психическом развитии особи. Как правило, изменения распространяются на несколько систем органов. У человека наиболее часто отмечаются пороки развития головного мозга, опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем. Наблюдается умственная отсталость разной степени выраженности в сочетании с физическим недоразвитием. Отклонения со стороны половой системы функционально проявляются в первичном бесплодии мужчин и женщин, привычном невынашивании беременности. При доношении беременно-

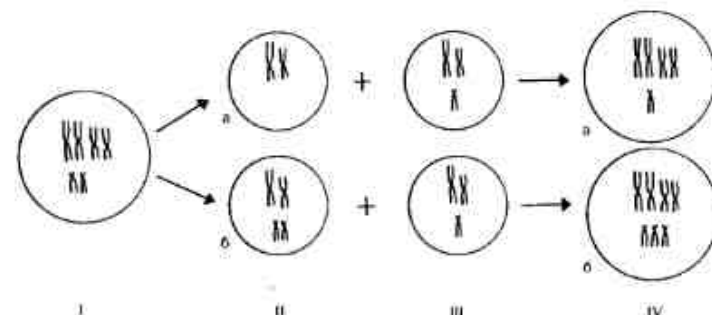


Рис. 68. Схема образования гамет с несбалансированным числом хромосом.

I — исходная клетка в процессе гаметогенеза; II — гаметы: а — с отсутствующим хромосомой; б — с лишней хромосомой; III — нормальные гаметы второго родителя; IV — зиготы: а — моносомная, б — трисомная.

Таблица 17. Признаки частичных трисомий по разным участкам хромосомы 7.

Признаки	Участок хромосомы 7	
	7 31,7	7 21 (или 22) — 7 31
Низкая масса тела при рождении	+	—
Задержка роста	+	—
Выступающий затылок над лоб	+	+
Микроцефалия	—	+
Глазничная щель	горизонтальная, узкая	Узкая
Эпикант	—	+
Переносица	Нормальная	Плоская
Ретрогнатизм	+	—
Микрогнатизм	+	—
Волчья пасть	+	—
Гипотония	±	+
Уши	Низко посажены	Большие

Примечание: + наличие признака; — его отсутствие.

Таблица 18. Обнаружение формы анеуплоидий у человека по разным хромосомам

№ хромосомы	Полисомия	Трисомия	Моносомия	№ хромосомы	Полисомия	Трисомия	Моносомия
1	0	0	П	13	0	П, М	0
2	0	П	0	14	0	П	0
3	0	П	П	15	0	П	0
4	0	0	0	16	0	П	0
5	0	0	0	17	0	0	0
6	0	0	0	18	0	П, М	0
7	0	П	0	19	0	0	0
8	0	П	0	20	0	П	0
9	0	П	0	21	0	П, М	П
10	0	П	0	22	0	П	П
11	0	0	0	X	П, М	П, М	П, М
12	0	0	0	Y	П	П, М	П, М

Примечание: 0 — не обнаружено аномалий; П — полная форма; М — мозаичная форма.

сти у таких женщин рождаются дети с небольшой массой тела. Тяжесть фенотипических нарушений коррелирует с количеством утраченного или дополнительного наследственного материала. Конкретное выражение изменений фенотипа зависит от локализации мутации в той или иной хромосоме или ее участке (табл. 17). Мутации по аутосомам, как правило, приводят к более неблагоприятным последствиям, чем по половым хромосомам. Влияние одной и той же мутации на жизнеспособность особи варьирует. Общее число описанных хромосомных мутаций у человека превышает 700. Распределение некоторых видов аббераций по отдельным хромосомам с полной или мозаичной формой изменения фенотипа показано в табл. 18.

5.3.5. Геномные мутации

К геномным мутациям относят гаплоидию, полиплоидию и анеуплоидию. Анеуплоидией называют изменение количества отдельных хромосом — отсутствие (моносомия) или наличие дополнительных (трисомия, тетрасомия, в общем случае полисомия) хромосом, т. е. несбалансированный хромосомный набор. Клетки с измененным числом хромосом появляются вследствие нарушений в процессе митоза или мейоза, в связи с чем различают митотическую и мейотическую анеуплоидию. Образование гамет с несбалансированным числом хромосом иллюстрирует рис. 68. Если дочерний организм развивается из зиготы, в образовании которой участвовала половая клетка с измененным хромосомным набором, мутация распространяется на все клетки потомка, что приводит к полной форме изменения фенотипа. Если мутация возникла вследствие нарушения митотического деления бластомеров на стадии дробления, ее наследует лишь часть клеток организма. В этом случае наблюдается мозаичная форма изменения фенотипа. У человека, по-видимому, лишь моносомия по паре половых хромосом с кариотипом XO совместима с жизнью в постнатальном периоде. Известны субъекты с три-, тетра- и пентасомией по X-

хромосоме, трисомией по У-хромосоме. Совместимые с жизнью трисомии аутосом наиболее часто затрагивают хромосомы 8, 13, 18 и 21, которые отличаются от других аутосом групп C, D, E и G относительно высоким содержанием гетерохроматина. Неблагоприятные последствия изменения числа хромосом варьируют у разных особей. Так, $\frac{2}{3}$ организмов с трисомией 21 погибает в эмбриональном периоде онтогенеза, тогда как $\frac{1}{3}$ переживает момент рождения и образует группу больных синдромом Дауна. До рождения доживает один из 40—50 эмбрионов с моносомией X0 (синдром Шерешевского — Тернера). Распределение анеуплоидий по парам хромосом дано в табл. 18.

Уменьшение и увеличение числа хромосомных наборов соматических клеток по сравнению с диплоидным обозначают соответственно как гаплоидию и полиплоидию. Гаплоидные организмы в естественных условиях обитания обнаруживаются в основном среди растений, в том числе высших (дурман, пшеница, кукуруза). Так как клетки таких организмов имеют по одной хромосоме каждой гомологичной пары, все рецессивные аллели проявляются в фенотипе, чем объясняется сниженная жизнеспособность гаплоидов. Гаплоидные растения отличаются от диплоидных меньшими размерами, что связано с пониженной вдвое дозой генов. У гаплоидных организмов нарушается процесс мейоза, что делает их почти бесплодными. В условиях воздействия на икру резких колебаний температуры в эксперименте получали гаплоидных тритонов, которые отличались сниженной жизнеспособностью.

Полиплоидные организмы часто встречаются среди растений, что объясняется распространенностью в растительном мире вегетативного размножения и партеногенеза. Так, более трети всех покрытосемянных являются полиплоидными. В природе среди животных, не размножающихся партеногенетически, полиплоидные особи редки. В эксперименте полиплоиды получены у насекомых (тутовый шелкопряд), амфибий (тритон), птиц (индюк), млекопитающих (мышь, кролик). Различают автополиплоидию и аллополиплоидию. В первом случае отмечается умножение хромосомных наборов одного биологического вида. Во втором случае в организме объединяются геномы разных видов. К развитию автополиплоидов приводят отклонения от нормального хода митоза, мейоза, первого деления зиготы (рис. 69). Митотическая полиплоидизация происходит вследствие незавершения деления клетки цитотомией. Все потомки такой клетки имеют увеличенное вдвое число хромосомных наборов и являются тетраплоидными. Так как часть клеток организма остается диплоидной, возникает мозаичная форма полиплоида. Если увеличение числа хромосомных наборов по аналогичному механизму происходит при первом делении зиготы (зиготическая полиплоидизация), то тетраплоидными оказываются все соматические клетки, что соответствует полной форме полиплоидного организма. При нерасхождении хромосом в первом делении мейоза образуются гаметы с нередуцированным, диплоидным хромосомным набором. Участие такой гаметы в

оплодотворении дает триплоидный организм. При этой разновидности автополиплоидии, называемой мейотической изменением числа хромосомных наборов распространяется также на все клетки организма. Аллополиплоидные организмы образуются путем межвидовой (отдаленной) гибридизации. Типичным примером может служить гибрид редьки и капусты Г. Д. Карпеченко. В клетках этого гибрида собраны хромосомные наборы обоих родителей. Полиплоидные организмы в сравнении с диплоидными имеют, как правило, большие размеры благодаря увеличению размеров клеток.

Из-за нарушения мейоза в условиях увеличенного количества хромосом у многих полиплоидов снижена плодовитость. Ряд полиплоидных форм растений имеют повышенную устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды, что объясняется меньшей вероятностью проявления в фенотипе рецессивных аллелей. Наряду с этим для автополиплоидов характерны нарушения онтогенеза. Так, курица, соматические клетки которой при двух половых хромосомах имели три набора аутосом, при нормальной жизнеспособности отличалась недоразвитием правой половой железы и мозаичным строением (овотестис) левой. У млекопитающих отклонения в развитии более выражены. У мышей, например, большинство триплоидных эмбрионов погибает в первой половине беременности. Так как автополиплоиды имеют сбалансированный набор хромосом, отклонения в развитии объясняются изменением дозы генов.

Полиплоидные зародыши человека обнаружены при изучении материала, полученного при выкидышах. Описаны единичные случаи рождения три- и тетраплоидных людей. Продолжительность жизни новорожденных с полной триплоидией варьировала от 15 мин до 7 сут. Нарушения фенотипа при этом разнообразны: отмечается общее соматическое недоразвитие, сращение III—IV пальцев кисти и стоп, дефект межжелудочковой перегородки сердца (в $\frac{1}{3}$ случаев), уродства мочеполовой и нервной систем. Мозаичная диплоидно-триплоидная форма обнаружена у жизнеспособных детей 9—10 лет.

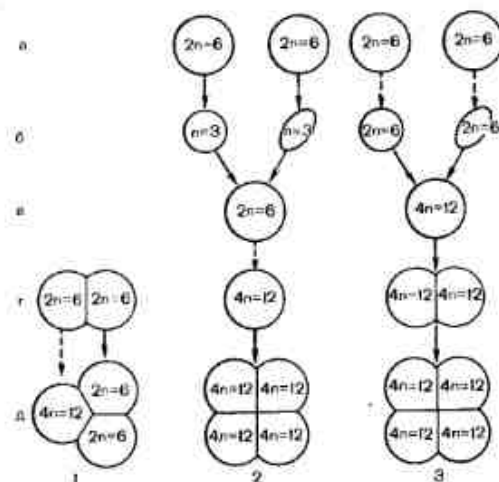


Рис. 69. Схема полиплоидизации.

1 — митотическая; 2 — зиготическая; 3 — мейотическая; а — исходные диплоидные клетки; б — гаметы; в — зиготы; г — соматические клетки организма.



Рис. 70. Соматическая мутация у плодовой мухи. Сектор белого цвета (1) на красном теле (2).



Рис. 71. Односторонняя гинекомастия (увеличенная молочная железа) у 14-летнего мальчика.

5.3.6. Соматические мутации

Мутации, возникающие в телесных клетках на той или иной стадии индивидуального развития организма, называют **соматическими**. Различают генные, хромосомные и геномные соматические мутации. Механизмы развития и частота возникновения соматических мутаций сходны с аналогичными показателями генеративных мутаций. Соматическая мутация наследуется потомками только той клетки, в которой она произошла, поэтому распространение ее в организме всегда мозаично. Чем раньше в онтогенезе появляется такая мутация, тем больше мутантных клеток образуется в результате последующих делений и тем значительнее объем изменений в фенотипе. При сохранении мутантными клетками пространственной близости измененный участок отчетливо выделяется на фоне органа с нормальным клеточным составом (рис. 70). У видов, размножающихся исключительно половым путем, соматические мутации в ряду поколений организмов не передаются. Вегетативное размножение открывает такую возможность и позволяет использовать соматические мутации в селекции, например растений. Так И. В. Мичуриным был создан сорт Антоновка 600-граммовая. Соматической мутацией по типу анеуплоидии, заключающейся в утрате Y-хромосомы, можно объяснить мозаичный фенотип мальчика (рис. 71).

У животных и человека в определенных органах, например печени, закономерно имеются полиплоидные клетки, число которых увеличивается с возрастом. Учитывая более крупные размеры таких клеток, избирательная соматическая полиплоидия представляет собой полезное явление. Она способствует увеличению функциональных возможностей органа в условиях, когда достичь этого путем интенсификации пролиферации клеток невозможно.

Изменение числа хромосом и их морфологии типично для клеток злокачественных новообразований животных и человека. Одинаковые

изменения наблюдаются в опухолях разной природы. Некоторые новообразования однако имеют специфические нарушения кариотипа. Так, при хроническом миелоидном лейкозе — опухолевом разрастании кроветворной ткани костного мозга — в измененных клетках регистрируется делеция длинного плеча хромосомы 22 с транслокацией отделившегося фрагмента на хромосому 9. Для острой формы этого заболевания типична, хотя и не обязательна, транслокация наследственного материала между 8 и 21 хромосомами.



Рис. 72. Клеточные механизмы комбинативной изменчивости.

1 — гаметы исходной пары родителей, 2 — зиготы потомка F₁, 3 — гаметы потомка F₁, 4 — зиготы потомка F₂, 5 — гаметы потомка F₂.

5.3.7. Комбинативная изменчивость

Комбинативной называют изменчивость, которая зависит от перекombинации аллелей в генотипах потомков по сравнению с генотипами родителей. В отличие от перераспределения наследственного материала нерегулярного типа при хромосомных aberrациях такая рекомбинация у организмов, размножающихся половым способом, происходит закономерно.

Существует три механизма комбинативной изменчивости (рис. 72). Два из них связаны с мейозом. Благодаря обмену генетическим материалом между гомологичными хромосомами при кроссинговере аллельный состав хромосом половых клеток потомка изменяется в сравнении с таковым гамет родителей. В связи с неизвестным характером расхождения отцовских и материнских хромосом каждой гомологичной пары в анафазе редукционного деления в хромосомных наборах гамет потомка представлены одновременно хромосомы, унаследованные от обоих родителей, причем в разных сочетаниях (на рис. 72, см. 1, 3). Третий механизм комбинативной изменчивости связан с оплодотворением. Благодаря случайному подбору гамет, участвующих в оплодотворении, создается разнообразие сочетаний хромосом и, следовательно, аллельного состава зигот (см. рис. 72, 4).

Явление комбинативной изменчивости объясняет, почему в детях и внуках сочетаются признаки родственников по отцовской или материнской линии.

5.3.8. Медико-генетический аспект брака

Живые существа, включая человека, являются генетическими наследниками своих предков, что проявляется в наличии в генотипах родственников определенной доли общих аллелей. Вероятность наличия у каждого из двух индивидуумов в известном локусе аллелей, полученных от общего предка и идентичных по происхождению, называют коэффициентом родства. Он выражается в долях единицы. Так, применительно к человеку, для родителей и детей, братьев и сестер, исключая монозиготных близнецов, этот коэффициент составляет 1/2. Значения его для других степеней родства приведены в табл. 19.

Таблица 19. Доля общих аллелей у людей разной степени кровного родства

Степень родства	Доля общих аллелей
Родитель, ребенок, сибс (брат, сестра)	1/2
Монозиготные близнецы	1/1
Дизиготные >	1/2
Дед, внук, дядя, тетя, племянник, племянница	1/4
Двоюродные сибсы (братья, сестры)	1/8
Троюродные	1/32

Понятие родства в том смысле, в каком оно используется здесь, несколько неопределенно. В эволюционном смысле, например, все люди на известном этапе существования человечества имели общих предков и, следовательно, состоят в родстве. Об этом свидетельствуют простые расчеты. Живущие ныне люди имеют по два родителя, четыре пра-родителя, восемь прапра-родителей. Таким образом n поколений тому назад каждый из них имел 2^n предков. Примем, что в среднем за столетие сменяется четыре поколения. Тогда 1000 лет тому назад у любых двух индивидуумов наших дней, не состоящих в родстве друг с другом, имелось бы 2^{40} предков. Известно, однако, что в X веке население планеты не превышало 200 млн. человек. В сравнительно недалеком прошлом, однако, человечество было представлено совокупностью относительно малочисленных групп, в пределах которых и заключались браки. Люди каждой группы имели более высокий показатель генетического родства, чем индивидуумы из разных групп.

У человека аллельный состав генотипов потомков зависит от системы браков, практикуемой конкретной группой людей на протяжении длительного периода времени. При неизбирательных браках (панмиксии) существует равная вероятность вступления в брак любого индивидуума одного пола с любым индивидуумом противоположного пола из числа лиц, входящих в данную группу. Если индивидуумы, состоящие в родстве, вступают в брак чаще, чем при случайном подборе брачных пар, говорят об инбридинге, если реже — об аутбридинге. Существуют

также системы положительного и отрицательного ассортативного (избирательного) образования брачных пар. В первом случае отмечается более частое, а во втором — более редкое вступление в брак индивидуумов, сходных по определенным фенотипическим признакам. Так, браки, между глухонемыми, а также людьми, сходными по росту или умственному развитию, наблюдаются чаще, чем можно было бы ожидать при панмиксии. Напротив, рыжеволосые мужчины и женщины избегают вступать в брак друг с другом. Генетические последствия разных систем браков заключаются в изменении уровня гетерозиготности потомков. На рис. 73 показано изменение уровня гомозиготности потомства в ряду поколений под влиянием скрещиваний при различной степени родства родителей. При самооплодотворении, являющемся наиболее тесной формой инбридинга, относительная доля гетерозигот в следующем поколении снижается вдвое, что обуславливает высокую скорость перехода в гомозиготное состояние. При снижении степени генетического родства родителей указанный процесс резко замедляется. Так, шесть поколений самооплодотворения оказывается более эффективным, чем семнадцать поколений браков типа «брат-сестра» или «родитель-потомок». Сходным с инбридингом, но более мягким действием обладает положительное ассортативное скрещивание.

Величину гомозиготизации организма выражают через коэффициент инбридинга (F), который показывает вероятность наличия в определенном локусе хромосом родителей аллелей, идентичных по происхождению. Другими словами, этот коэффициент отражает долю локусов в генотипе потомка конкретной пары родителей, по которым он гомозиготен:

$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n+n'+1} \cdot (1 + F_2),$$

где n и n' — число поколений, считая от общего предка до родителей индивидуума; F_2 — коэффициент инбридинга для общего предка.

Если предок неинбреден, то $F_2 = 0$, а $F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n+n'+1}$. Так, двоюродные сибсы отделены от своих пра-родителей двумя поколениями. Тогда, по возможному линиям родства (от деда или от бабушки), если сами пра-родители неинбредны, для потомства двоюродных сибсов коэффициент инбридинга равен:

$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{2+2} + \left(\frac{1}{2}\right)^{2+2} = \frac{1}{16}.$$

(общий предок (общий предок
мужчина) женщина)

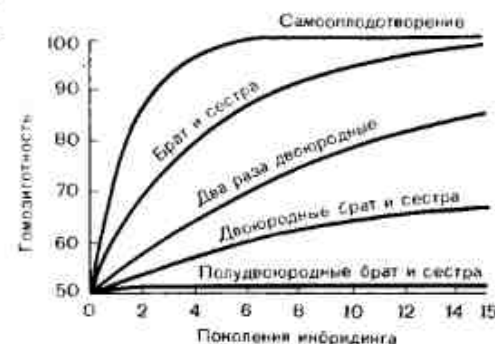


Рис. 73. Изменение гомозиготности потомков в ряду поколений при разной степени генетического родства скрещиваемых особей.

Коэффициенты инбридинга лиц, рожаемых в браках «родитель — потомок», равен $\frac{1}{4}$, а «дядя (тетя) — племянница (племянник)» — $\frac{1}{8}$.

В группах людей относительно редко встречаются так называемые инцестные браки (запретные) между родственниками первой степени родства («отец — дочь», «брат — сестра»). В истории человечества столь тесная форма инбридинга как система допускалась в отдельных случаях, например в династии Птоломеев, правивших в Египте в 305—30 годах до н. э. В племени эриодан с Малабарского берега полуострова Индостан старшая дочь обычно становилась второй женой отца. В настоящее время браки такого рода запрещены почти повсеместно. Во многих государствах запрещены браки «племянник (племянница) — тетя (дядя)». В США более чем в трети штатов запрещены браки между двоюродными сибсами. Частота браков последнего типа в большинстве западноевропейских стран ниже 1%. В высокогорных деревнях Швейцарии, еврейских общинах многих городов Германии частота браков между двоюродными родственниками составляет 6—12%. Частота родственных браков по Самаркандской области в среднем равна 11,6% (табл. 20). Высокая частота близкородственных браков типична для малых по размерам групп людей, изолированных в силу географических (высокогорье), экономических, религиозных (секта самаритян), национальных и расовых особенностей уклада жизни или предрассудков.

Медицинское значение различных систем браков обуславливается тем, что в условиях инбредного размножения при близкородственных браках среди потомков растет число гомозигот, в том числе и по локусам вредных рецессивных аллелей. Длительно практикуемый инбридинг у растений и животных часто, хотя и не всегда вызывает снижение жизнеспособности и плодовитости. Предполагают, что такая «инбредная депрессия» является следствием утраты по многим локусам гетерозиготности. О сниженной жизнеспособности потомства родителей-родственников говорит увеличенная детская смертность в таких семьях (табл. 21). В них повышается также вероятность наследственных заболеваний, передающихся по ауто-сомно-рецессивному типу. Вместе с тем известны примеры длительно

Таблица 20. Структура браков (Самаркандская область)

Типы браков	Сельское население	Городское население	Итого
По родству:			
Всего обследовано	4988	1998	6986
неизвестные случаи	362	142	504
супруги не состоят в родстве	4026	1646	4862
супруги состоят в родстве:	600	210	810
дядя — племянница	48	4	52
Племянник — тетя	14	4	18
двоюродные сибсы	199	129	328
троюродные сибсы	72	21	93
дальние родственники	265	52	317
инцестный брак	2	0	2

Таблица 21. Детская смертность в потомстве родителей, состоящих и несостоящих в родстве, на примере трех местностей во Франции (на 1000 случаев рождения)

Местность	Родство родителей	Мертво-рожденные	Умершие в возрасте		
			0—2 мес	2—12 мес	от года и выше
Мерибан	Нет	21	23	39	55
	Есть	50	43	38	96
Финистер	Нет	21	13	25	70
	Есть	28	31	50	96
Луар	Нет	19	21	19	39
	Есть	26	30	24	56

существующих малочисленных групп людей, которые не испытывают вредных последствий инбридинга.

Аутбридинг поддерживает высокий уровень гетерозиготности, что иногда приводит к повышению жизнеспособности. Хотя это строго не доказано, увеличение роста жителей Европы в текущем столетии (явление акселерации) может быть отчасти связано с преодолением ограничений в заключении браков.

5.3.9. Генетическая инженерия

Формы генотипической изменчивости, рассмотренные выше, вызывают изменение содержания или перераспределение наследственной информации в процессе развития организмов в естественных условиях. В настоящее время возникло новое направление молекулярной биологии и генетики — генетическая инженерия, которая занимается направленным изменением биологической информации клеток или организмов для получения живых существ с заданными фенотипическими характеристиками. Задачи генетической инженерии разнообразны, что объясняет разные уровни ее применения — организменный, клеточный, генный.

Представление об организменном уровне применения генетической инженерии дает пример аллофенных животных. Тела их состоят из генотипически разных тканей, развившихся из клеток нескольких родителей, искусственно объединенных в данном потомке (рис. 74). Так, зародыши мышей на стадии восьми бластомеров, извлеченные из двух и более матерей, в пробирке разбиваются на отдельные бластомеры. Путем комбинации бластомеров создается комплексный эмбрион, который на стадии гастролы вводится в матку мыши-воспитательницы. Рожденный аллофенный мышенок объединяет в фенотипе черты всех родителей, но вместе с тем отличается некоторыми уникальными свойствами. Интересен, например, факт нормального развития и жизнедеятельности аллофенного потомка, составленного из клеток родителей, ткани которых во взрослом состоянии иммунологически не совместимы.

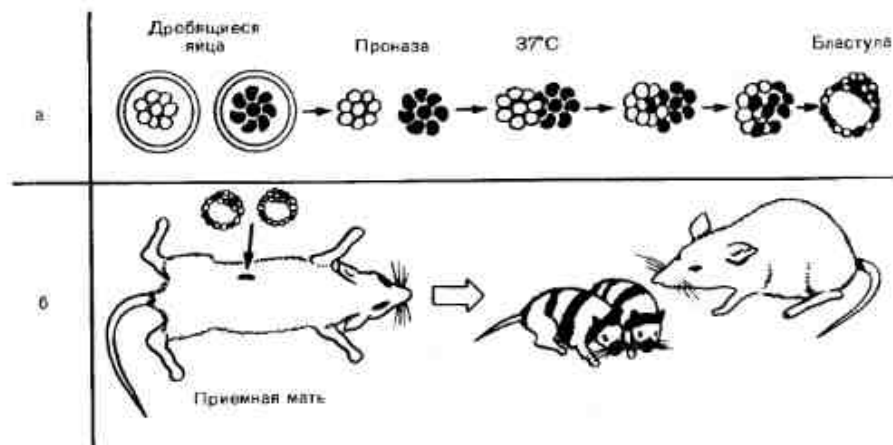


Рис. 74. Получение аллофеничных мышей путем образования смешанной бластулы. а — процедуры, осуществляемые в пробирке; б — введение смешанной бластулы в матку приемной матери и рождение аллофеничного потомка.

Путем объединения цитоплазмы яйцеклетки и ядерного материала соматической клетки с последующим развитием полноценного организма создаются генетически тождественные особи даже у млекопитающих. В селекции это открывает возможность прямой передачи потомкам особо ценного генотипа в обход явления комбинативной изменчивости.

На клеточном уровне применения генетической инженерии путем соматической гибридизации получают гибриды, совмещающие в одной клетке генотипы организмов разных биологических видов. Особенность гибридов «человек-мышь», например, заключается в постепенном удалении из клетки человеческих хромосом. Наблюдения за изменениями клеточного фенотипа после потери отдельной хромосомы уточняют генный состав групп сцепления человека.

Эффективным путем управления наследственностью на генном уровне является генная инженерия. Она объединяет в себе методы получения отдельных генов и введения их в геномы других организмов с целью изменить фенотип последних. Основные этапы процесса изменения генотипа и фенотипа в этом случае заключаются в следующем: 1) выделение гена из клетки-донора или искусственный его синтез; 2) присоединение гена к молекуле ДНК (вектору), способной ввести его в клетку-реципиент; 3) включение гена в геном клетки-реципиента; 4) активация гена и проявление информации в фенотипе клетки-реципиента путем ее транскрипции и трансляции. Роль векторов выполняют фаги, вирусы, плазмиды, эписомы, митохондриальная ДНК.

Достижения генной инженерии используются в нескольких направлениях. Биотехнологическое направление

заключается в получении микроорганизмов, которые благодаря внедрению соответствующих генов синтезируют биологически активные вещества. Так, получены штаммы микроба кишечной палочки, продуцирующие соматостатин и инсулин человека — гормоны, необходимые для лечения сахарного диабета. Селекционеры путем пересадки генов азобактерий пытаются получить растения, фиксирующие азот непосредственно из воздуха. Некоторые перспективы открываются и в области медицины. Введение в организм соответствующих генов при дефективности собственных устранит наследственно обусловленные нарушения обмена веществ.

Генная инженерия служит мощным орудием изменения наследственности живых организмов на благо человека. Но безответственность в исследованиях такого рода таит опасность глобальной катастрофы в связи с появлением патогенных свойств у микроорганизмов, в обычных условиях безвредных для человека. На Международной конференции в г. Асиломаре (США) в 1975 г. выработаны требования, соблюдение которых снижает вероятность неблагоприятных последствий генной инженерии. Так, в качестве клеток-реципиентов предлагается использовать штаммы «саморазрушающихся бактерий», которые при температуре человеческого тела погибают.

5.3.10. Медико-генетическое консультирование

Механизмам наследственности принадлежит ведущая роль в процессах развития и жизнедеятельности живых организмов, поэтому изменения в наследственном материале нередко приводят к нарушению здоровья человека — возникновению наследственных болезней. В зависимости от уровня, на котором произошло изменение, выделяют генные и хромосомные болезни. В основе генных наследственных болезней наиболее часто лежат неблагоприятные по фенотипическим проявлениям мутации структурных генов. Группа хромосомных болезней представлена патологическими состояниями, причиной которых служат хромосомные или геномные мутации. К наследственной патологии относят также болезни с наследственным предрасположением. В их развитии решающее значение имеет определенное сочетание генетических и внешних факторов.

В диагностике наследственных болезней широко и эффективно используются данные клинических лабораторных исследований. Иногда для постановки и уточнения диагноза таких заболеваний приходится прибегать к специальным генетическим методам. Особенности многих генных и хромосомных болезней служат возможность воспроизведения их в потомках, а также гетерозиготное носительство неблагоприятных рецессивных аллелей клинически здоровыми индивидуумами. В обоих случаях встает задача прогнозирования здоровья потомства, которая решается на данных специального генетического обследования.

Помощь лечащему врачу в постановке диагноза наследственного заболевания, определение прогноза здоровья будущего или родившегося

ребенка проводится врачом-генетиком в рамках специализированной медицинской помощи — медико-генетического консультирования.

Медико-генетическое консультирование включает три главных этапа. На первом этапе проводится уточнение диагноза с использованием специальных генетических методов. Выполняется подробное генеалогическое обследование и составляется родословная, что позволяет сделать заключение о типе и варианте наследования патологического состояния. С помощью биохимико-генетических методов устанавливаются генетически обусловленные изменения обмена веществ. Эти данные ценны тем, что они нередко выявляют непосредственную причину патологического состояния в виде дефекта синтеза определенного фермента. При наличии клинических проявлений хромосомной болезни показано применение цитогенетического метода. При подозрении на заболевание, связанное с нарушением синтеза иммуноглобулинов, проводится иммуногенетическое обследование, включающее анализ глобулиновой фракции белков крови и тестов на функциональное состояние разных типов лимфоцитов.

Диагностика гетерозиготного носительства рецессивных аллелей основана на выявлении фенотипических различий между гомо- и гетерозиготными индивидуумами, главным образом по количеству первичного продукта генной активности. У лиц, гетерозиготных по аллелю фенилкетонурии, например, концентрация фенилаланина в крови, особенно на фоне введения в организм аминокислоты извне, выше, чем у нормальных гомозигот. Гетерозиготы по аллелю серповидноклеточности отличаются наличием в эритроцитах, наряду с нормальным, аномального гемоглобина, что устанавливается биохимически (см. рис. 61).

Все более широкое применение в целях прогноза здоровья ожидаемого ребенка приобретает пренатальная (дородовая) диагностика. Метод ультразвукового сканирования или ультрасонографии основан на регистрации пропускания тканями плода ультразвуковых волн. С его помощью определяются анатомические отклонения и нарушения пропорционального развития частей организма. В отличие от рентгенографии этот метод безопасен для матери и плода. Перспективен метод амниоцентеза, заключающийся в заборе шприцем, обычно на 15—16-й неделе беременности, околоплодной жидкости с содержащимися в ней слушенными клетками плода. Далее жидкость и клетки, прямо или после культивирования на питательной среде, подвергают цитологическим, цитогенетическим, биохимико-генетическим, иммуногенетическим исследованиям. В случае обнаружения тяжелой патологии производится операция искусственного прерывания беременности.

На втором этапе медико-генетического консультирования определяется прогноз потомства, который основывается на данных о типе и варианте наследования патологического состояния, результатах пренатальной диагностики.

Третий этап медико-генетического консультирования состоит в

формулировании заключения и объяснении заинтересованным лицам в доступной форме смысла генетического риска. Основная задача врача-генетика на этом этапе заключается в консультативной помощи семье при принятии решения о деторождении.

Для оказания специализированной генетической помощи организуются медико-генетические консультации, выполняющие четыре главные функции: 1) определение прогноза в семьях с наследственной патологией; 2) разъяснение величины риска и помощь в выборе решения; 3) уточнение диагноза наследственного заболевания для лечащего врача; 4) пропаганда медико-генетических знаний.

Согласно ориентировочным расчетам в консультациях врача-генетика нуждаются 5—25% всех семей.

Глава 6

БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

6.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТИПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Во времени жизнь организована как смена поколений организмов. Организмы каждого поколения осуществляют закономерный процесс развития или жизненный цикл. Наиболее демонстративен жизненный цикл многоклеточных растений и животных, размножающихся половым способом, который начинается одной клеткой — зиготой. Совершающиеся в определенной последовательности преобразования клеток, образующихся в результате деления зиготы и ее потомков, обуславливают рост организма, выделение в нем клеток разных направлений специализации и частей, различающихся строением и выполняемыми функциями, и наконец, достижение состояния зрелости. Зрелый организм выполняет главную биологическую задачу — воспроизведение особей следующего поколения. В дальнейшем организм стареет, что проявляется в снижении уровня его жизнедеятельности. Жизненный цикл завершается смертью. Жизненные циклы некоторых одноклеточных эукариот и микроорганизмов нередко исчерпываются клеточным циклом. Их усложнение связано с возможностью образования цист или спор, включением стадии полового размножения. Переходной формой между циклами одноклеточных и многоклеточных организмов служит жизненный цикл некоторых колониальных простейших, например *Volvox*. В отличие от одноклеточных у них происходит стабильное выделение в развитии линий генеративных и соматических клеток, однако не наблюдается разнообразия морфофункциональных специализаций соматических клеток. У многих простейших и низших многоклеточных циклы отличаются высокой степенью сложности.

Совокупность взаимосвязанных и детерминированных хронологических событий, закономерно совершающихся в процессе осуществления организмом жизненного цикла, обозначают терминами «онтогенез» или «индивидуальное развитие».

Различают два главных типа индивидуального развития — непрямое (с метаморфозом) и прямое. Первый из названных типов характеризуется наличием особой вставочной формы — личинки, более или менее отличной от зрелой особи по строению тела и ведущей активный образ жизни. Некоторые личинки имеют органы захвата и переработки пищи, тогда как другие снабжены лишь органами расселения. Последнее типично для личинок паразитов (мирацидий и циркария сосальщиков, корацидий широкого лентеца). Совокупность процессов, в результате которых происходит переход от личиночной к взрослой форме, называется метаморфозом. Он заключается в изменении внешнего вида и строения животного и достижении им половозрелого состояния. Непрямой тип индивидуального развития свойствен видам, откладывающим яйца с относительно малым количеством желтка.

При прямом развитии зародышевый период заканчивается рождением молодой формы, имеющей общий план строения, набор органов и систем, характерный для зрелого состояния, но отличающейся меньшими размерами, функциональной и структурной незрелостью органов и систем. Этот тип развития присущ животным, откладывающим яйца с высоким содержанием желтка.

Характерные особенности имеет тип развития плацентарных млекопитающих и человека. Он является вариантом прямого развития, но отличается тем, что непосредственно по окончании зародышевого периода после рождения новый организм не способен к самостоятельному образу жизни, так как нуждается в специфическом питании — секрете определенных желез материнского организма (молоко).

Изменения в индивидуальном развитии проявляются на разных уровнях организации особи — генетическом, молекулярно-биохимическом, клеточном, тканевом, органном, системном. Исследования индивидуального развития проводятся с участием специалистов многих отраслей биологической науки — генетиков, биохимиков, морфологов, эмбриологов, молекулярных биологов. Усиление роли междисциплинарных исследований онтогенеза, наметившееся в начале текущего столетия, привело к возникновению самостоятельной области науки о живом — биологии развития. Она изучает наследственные, молекулярные, структурные основы, а также механизмы регуляции онтогенетических изменений на всех этапах жизненного цикла особи.

Основу процесса индивидуального развития составляет наследственная информация, получаемая потомками от родителей. Достаточно, однако, сравнить, например, человека на начальной, одноклеточной стадии онтогенеза и во взрослом состоянии, чтобы прийти к заключению о том, что в ходе развития объем информации, воспроизведенный в структурах и метаболизме организма, возрастает. Об этом свидетельствует, в частности, большее разнообразие химических соединений, их неслучайное распределение в органах, наличие самих органов и многое другое, что мы наблюдаем у взрослой особи и не обнаруживаем в зиготе. Накопление информации в процессе развития служит важной чертой онтогенеза и свидетельствует о его системном

характере. Первичная наследственная информация зиготы играет роль инструкции, в соответствии с которой при активном регулирующем влиянии факторов окружающей среды в развивающемся организме последовательно образуются и закономерно взаимодействуют друг с другом молекулы и структуры разных уровней сложности. С учетом этого замечания онтогенез можно определить как процесс реализации потомком наследственной информации родителей в определенных условиях окружающей среды. Это определение подчеркивает, что генетические закономерности играют важную роль в индивидуальном развитии, но не исчерпывают всего его содержания.

Кроме зародышевого развития, роста, старения биология развития изучает также молекулярно-генетические, клеточные и системные механизмы регенерации — совокупности процессов, обуславливающих восстановление структур, снашиваемых в процессе жизнедеятельности организма или утрачиваемых вследствие травмы.

6.2. ПЕРИОДИЗАЦИЯ ОНТОГЕНЕЗА

Онтогенез представляет собой непрерывный процесс развития особи. Однако для удобства изучения, а также в связи с тем, что на отдельных этапах его происходит смена преобладающих молекулярных, клеточных и системных механизмов и характера отношений организма с окружающей средой онтогенез многоклеточных организмов подразделяют на периоды и стадии. Предложено несколько схем периодизации индивидуального развития. В соответствии с одной из них, имеющей широкое распространение, выделяют эмбриональный и постэмбриональный периоды. У плацентарных животных и человека выделяют дородовый (антенатальный) и послеродовый (постнатальный) периоды. Первый охватывает развитие до рождения особи и происходит под покровом яйцевых оболочек, а у плацентарных в материнском организме. В этот период факторы окружающей среды оказывают на развивающийся организм опосредованное действие. После рождения, с началом постнатального периода принципиальным образом меняются условия существования организма. Он начинает самостоятельную жизнь, вступая в непосредственное взаимодействие с окружающей средой.

Названные периоды онтогенеза подразделяются на стадии, различающиеся по конкретному содержанию изменений. У животных, размножающихся половым способом, эмбриональный период представлен следующими стадиями: одноклеточной (зигота), дробления (образование однослойного зародыша бластулы), гаструляции (образование трехслойного зародыша), гисто- и органогенезов (образование тканей и органов). В первые 8 нед развивающийся организм человека называют эмбрионом или зародышем, что соответствует прохождению им зародышевой стадии. С 9-й недели начинается плодная стадия развития. Организм приобретает характерные наружные формы, в нем обособляются закладки органов. На этой стадии он называется плодом.

В постнатальном периоде при прямом типе развития выделяют

ранний и поздний постнатальный онтогенез. При этом к раннему постнатальному онтогенезу относят отрезок жизни до приобретения черт структурно-функциональной и репродуктивной зрелости, а к позднему — отрезок жизни, соответствующий зрелому состоянию и старению организма. Дальнейшее подразделение наиболее детально проводится для человека. Оно обосновывается результатами исследования возрастной физиологии и медицины. Так, в раннем постнатальном онтогенезе человека выделяют периоды новорожденности, грудного возраста, дошкольного и школьного возраста, полового созревания (пубертатный). Выделение их способствует оптимальному решению практических задач педиатрии, так как ранний постнатальный онтогенез характеризуется относительно быстрой сменой функциональных показателей различных органов и систем организма. Соответственно меняются требования к характеру питания, гигиеническому режиму, а также выносливость по отношению к температурным, физическим, эмоциональным нагрузкам.

Схема периодизации онтогенеза, которой мы будем придерживаться в дальнейшем, вытекает из существа генетических механизмов индивидуального развития, которое рассматривается как процесс реализации наследственной информации, обуславливающий достижение состояния зрелости и участие организма в репродукции. В этой схеме, отражающей общебиологические закономерности, выделяют дорепродуктивный, зрелый (активный репродуктивный) и пострепродуктивный периоды. Первый из них, начинаясь с момента образования зиготы, ограничивается достижением половой зрелости и может быть назван также периодом развития дефинитивного фенотипа, второй — периодом стабильного функционирования органов и систем, третий — периодом старения организма. Одним из главных критериев выделения периодов согласно приводимой схеме является участие организма в репродукции, что создает трудности с установлением точных границ периодов. В частности, у млекопитающих и человека состояние половой зрелости достигается развивающимся организмом нередко раньше, чем он реально получает возможность активно участвовать в размножении. Репродуктивный и пострепродуктивный периоды онтогенеза женщины разграничены достаточно отчетливо (менопауза). Стареющий мужчина сохраняет способность к воспроизведению потомства, однако активность его в этом отношении снижается. Соответственно снижается доля участия в формировании состава генофонда следующего поколения. В силу социальной сущности биологический критерий зрелости, используемый в рассматриваемой схеме, в отношении человека дополняется показателями эффективности обучения, трудовой деятельности, творческой активности людей в разные возрастные периоды.

Дорепродуктивный период включает эмбриональное развитие и ранний постнатальный онтогенез, выделяемые согласно первой схеме периодизации. Хотя акт рождения принципиально изменяет характер отношений между организмом и внешней средой, в раннем постна-

тальном периоде в сравнении с эмбриональным периодом главное направление развития сохраняется. В частности, продолжают образовательные процессы, рост организма, происходят изменения клеточного состава и межтканевых отношений в различных органах. Однако если в эмбриональном периоде формообразовательные процессы доминируют, то в раннем постнатальном онтогенезе происходит смена этих процессов обычными формами жизнедеятельности, характерными для каждого органа во взрослом состоянии.

В последнее время появились основания для выделения в индивидуальном развитии предзародышевого (предэмбрионального) периода, который соответствует гаметогенезу. Такое выделение обосновывается тем, что в дополнение к выработке питательного материала зародыша желтка в оогенезе синтезируются и сохраняются в цитоплазме ооцитов до начала развития некоторые биологически важные макромолекулы, например информационные РНК, контролирующие ранние стадии эмбриогенеза.

6.3. ПРЕДЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Предэмбриональный период или прогенез заключается в образовании половых клеток. Яйцеклетки и сперматозоиды развиваются из первичных половых клеток, которые обособляются на ранних стадиях эмбриогенеза. У аскариды и веслоногого рака циклопа это происходит после первых делений дробления, у моллюсков, насекомых, высших позвоночных — несколько позже, но до наступления стадии гаструлы.

Области зародыша, в которых обнаруживаются первичные половые клетки, различаются у разных групп организма. У млекопитающих, как и у других позвоночных, первичные половые клетки образуются во внезародышевой мезодерме, отличающейся ранним развитием кровеносных сосудов и повышенной в сравнении с другими областями зародыша концентрацией питательных веществ. Впоследствии они мигрируют к месту своей окончательной локализации в развивающуюся половую железу — яичник или семенник.

Образование первичных половых клеток, по-видимому, связано с наличием особой «половой цитоплазмы», располагающейся обычно на вегетативном полюсе яйцеклетки. У многих животных участок цитоплазмы яйца, ответственный за выделение первичных половых клеток, отличается пигментацией или содержанием гранул, названных половыми детерминантами. В яйцеклетках двукрылых и лягушки эти гранулы видны еще до начала развития. В последующем они попадают в цитоплазму первичных половых клеток. Последние нередко отличаются от других клеток зародыша большей величиной, хорошо заметным ядром, некоторыми цитохимическими особенностями, например более высокой активностью фермента щелочной фосфатазы. Использование цитохимических методов маркировки позволило проследить возникновение и миграцию первичных половых клеток у человека (рис. 75). Они появляются в стенке желточного мешка спустя 24 сут после оплодотворения. У 4-недельного

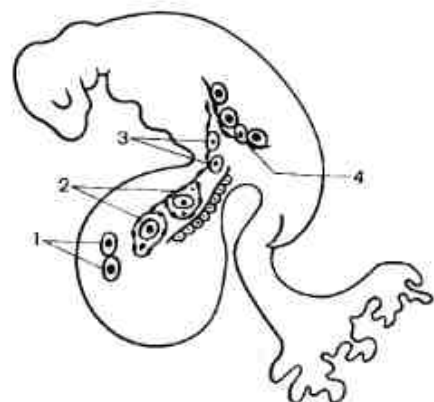


Рис. 75. Первичные половые клетки человека.

1 — в желточном мешке; 2 — в кровеносных сосудах; 3 — в брыжейке; 4 — в половой железе.

происходит в процессе гаметогенеза. Последовательность событий и механизмы, приводящие к возникновению гаплоидных гамет, описаны в главе 4. Наряду с этим в ходе оогенеза наблюдается ряд изменений, которые непосредственно связаны с обеспечением развития нового организма на ранних этапах, следующих за оплодотворением. Эти изменения целесообразно рассмотреть в настоящей главе.

Развитие женских половых клеток происходит в яичниках (рис. 76). Первоначально половые клетки занимают поверхностный слой яичника, называемый герминативным. Еще в эмбриогенезе у млекопитающих они окружаются так называемыми фолликулярными клетками, что приводит к образованию первичных или примордиальных фолликулов. Функция фолликулярных клеток сводится, в основном, к обеспечению притока в яйцеклетку питательных веществ — белков, жиров, аминокислот. Синтез этих веществ осуществляется клетками вне яичника, например в печени. Можно сказать, что в питании яйцеклетки принимает участие весь организм. Благодаря размножению клеток стенка фолликула становится многослойной, а сам он при этом увеличивается в размерах. В процессе дальнейшего роста фолликула фолликулярные клетки внутри слоя постепенно расходятся, а образующаяся полость заполняется жидкостью. В результате возникает зрелый фолликул или пузырчатый яичниковый фолликул, содержащий яйцеклетку, способную к оплодотворению. В яичнике женщин, достигших половозрелого возраста, ежемесячно созревает обычно один фолликул, в результате разрыва стенки которого яйцеклетка, окруженная слоем фолликулярных клеток, покидает яичник и попадает в яйцевод. Разрыв зрелого фолликула с выходом яйцеклетки называется овуляцией. После овуляции фолликул сокращается, и его полость заполняется клетками, содержащими в цитоплазме желтый пигмент. Образуется желтое тело, функционирующее как временная

зародыша эти клетки обнаруживаются в брыжейке задней кишки, а спустя неделю — в зачатке половой железы.

Вплоть до недавнего времени было неясно, служат ли первичные половые клетки единственным источником окончательных (дефинитивных) половых клеток, или же они стимулируют превращение в гаметы клеток так называемого зачаткового эпителия половой железы. Сейчас можно считать доказанным, что все дефинитивные гаметы происходят из первичных половых клеток.

Образование окончательных половых клеток из первичных

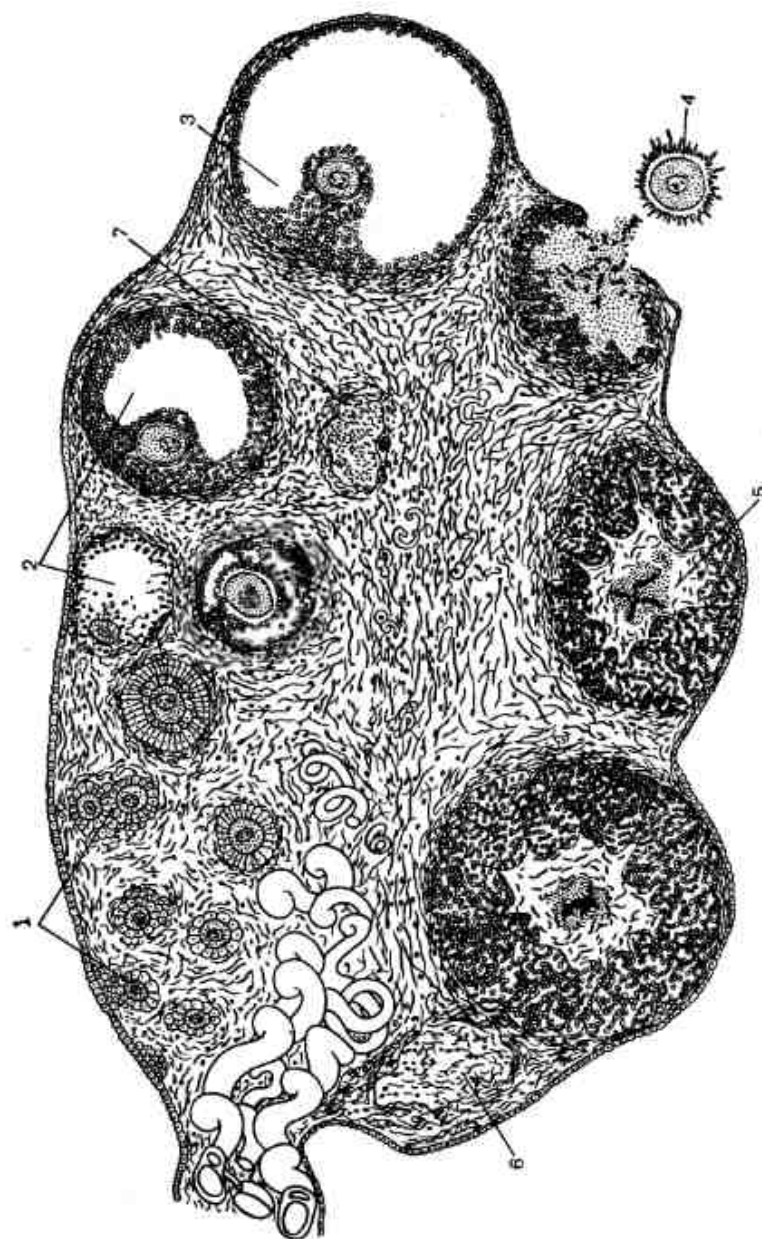


Рис. 76. Развитие яйцеклеток в яичнике женщины.

1 — первичные (примордиальные) фолликулы; 2 — растущие фолликулы; 3 — зрелый фолликул; 4 — овуляция; 5 — желтое тело; 6 — белое тело; 7 — атретический фолликул.

железа внутренней секреции. В том случае, если оплодотворения не происходит, желтое тело подвергается обратному развитию и замещается рубцом из соединительной ткани. При состоявшейся беременности желтое тело разрастается и активно функционирует в течение первой половины беременности. Совокупность этих процессов составляет содержание овариального цикла. Их последовательность регулируется гормонами. Три гонадотропных, т. е. действующих на функцию половых желез, гормона образуется в гипофизе. Из них фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) вызывает рост фолликулов, лютеинизирующий гормон (ЛГ), совместно с ФСГ вызывает созревание фолликула, овуляцию и образование желтого тела. Лютеотропный гормон (ЛТГ) способствует поддержанию желтого тела в активном состоянии. По принципу обратной связи на гипофиз действуют два гормона яичника — эстроген (синтезируется клетками растущих фолликулов) и прогестерон (вырабатывается клетками желтого тела). Эстроген стимулирует секрецию гипофизом ЛГ и понижает секрецию ФСГ, подготавливая овуляцию и образование желтого тела. Когда желтое тело подвергается обратному развитию, уменьшается образование прогестерона, что стимулирует синтез гипофизом ФСГ, рост очередного фолликула, образование повышенных количеств эстрогена. Таким образом закономерная смена действия гормонов обуславливает правильный ход овариального цикла. В случае беременности, когда желтое тело сохраняется, роста очередного фолликула не происходит, а регуляторные функции переходят от гормонов яичника к гормонам плаценты. Секреция гипофизом ФСГ и ЛГ регулируется активностью нервных клеток гипоталамической области головного мозга, которая зависит от концентрации в организме гормонов яичника.

К изменениям, наблюдаемым в оогенезе и связанным с обеспечением ранних этапов развития зародыша, относятся амплификация генов, интенсивное образование рРНК и иРНК «впрок» для использования в биосинтезе белков на стадиях зиготы, дробления, бластулы, ранней гаструлы, а также создание запаса питательного материала желтка.

А м п л и ф и к а ц и я — это образование многочисленных копий генов, кодирующих нуклеотидные последовательности рРНК. В результате амплификации названных генов количество ДНК в ооците может увеличиваться более чем в 100 раз по сравнению с гаплоидным количеством. На этих копиях, которые из ядра выходят в цитоплазму, осуществляется синтез рРНК. Множественное копирование соответствующих генов позволяет в короткие сроки осуществить синтез достаточного для обеспечения ранних стадий эмбриогенеза количества рРНК. В ооцитах шпорцевой лягушки, например, благодаря амплификации указанные сроки сокращаются до 3—6 месяцев. Если бы число генов сохранилось таким, как и в соматических клетках, процесс синтеза рРНК растянулся бы на 500 лет.

В оогенезе синтезируются «впрок» некоторые иРНК. Это происходит на хромосомах, приобретающих вид «ламповых щеток», о которых уже упоминалось (см. 4.4). Примерно $\frac{1}{2}$ иРНК, образованной таким образом, используется в качестве матриц при синтезе белков не ооцитом, а клетками развивающегося зародыша.

Амплификация генов рРНК, накопление рРНК и иРНК для биосинтеза белков в теле зародыша происходят в профазе первого деления мейоза вплоть до диплотены. На этом отрезке оогенеза наблюдается относительно небольшое увеличение размеров яйцеклетки, благодаря чему он получил название периода малого роста.

Важнейшим событием предэмбрионального периода является образование и накопление в цитоплазме яйцеклетки питательных веществ, расходуемых после оплодотворения, — желтка, гликогена, жира. Желток — это гранулы или различной формы пластинки кристаллизованных белковых веществ. Хотя точное место образования желтка в клетке окончательно не установлено, отложение его в ооците, по-видимому, связано с мембранами цитоплазматической сети и(или) пластинчатого комплекса, а также митохондриями.

Отложение питательных веществ сопровождается увеличением размеров яйцеклетки (период большого роста). Это приводит к уменьшению показателя ядерно-цитоплазматического отношения. По завершении периодов роста размеры яйцеклеток увеличиваются, например, у дрозофилы в 90 000, у лягушки в 64 000, у мыши в 40 раз. Продолжительность роста также варьирует. У плодовой мухи он занимает примерно 3 сут, у человека — около 30 лет.

6.3.1. Морфофункциональная организация зрелых половых клеток

Ооцит представляет собой клетку, специализированную к выполнению функции размножения (см. 4.3), что проявляется в особенностях его строения, которые формируются в предэмбриональном периоде.

Овулировавшее яйцо по морфологическим показателям сходно с другими клетками. На первый взгляд в нем не обнаруживается ничего, что предопределяло бы сложное строение будущего организма. В процессе развития яйцеклетки, однако, проявляются некоторые специфические черты организации (рис. 77). Так, выделяется поверхностный сократимый кортикальный слой цитоплазмы, который располагается непосредственно под клеточной мембраной и имеет толщину 2—3 мкм. У большинства видов животных в кортикальном слое содержатся гранулы полисахаридной природы диаметром от долей микрометра до 2 мкм, а также некоторое количество пигмента. С разрыва кортикальных гранул начинаются, по-видимому, изменения цитоплазмы яйцеклетки, активируемые контактом со сперматозоидом в ходе оплодотворения. Изнутри кортикальный слой четко отграничен от остальной цитоплазмы, снаружи он связан с плазматической мембраной клетки.

Кортикальный слой играет важную формообразовательную роль на начальных стадиях эмбриогенеза. Его изменения непосредственно вслед за оплодотворением защищают яйцо от проникновения сверхчисленных сперматозоидов. Кортикальный слой участвует в закономерном распределении веществ в цитоплазме яйцеклетки в ходе оплазматической сегрегации (см. ниже). Его структурой определяется положение

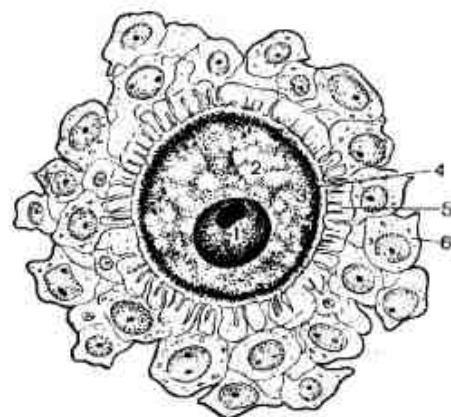
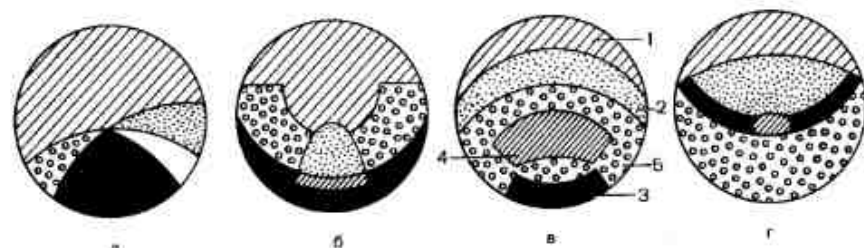


Рис. 77. Организация зрелого яйца.
1 — ядро; 2 — цитоплазма; 3 — кортикальный слой; 4 — цитоплазматическая мембрана; 5 — бластическая зона; 6 — фолликулярные клетки.

Рис. 78. Дифференцировка цитоплазмы яйца (карты презумптивных органов).
а — низшие хордовые (асцидии); б — рыбы; в — амфибии; г — рептилии и птицы; 1 — эктодерма; 2 — нервная пластинка; 3 — хорда; 4 — кишечная эктодерма; 5 — мезодерма.



сагиттальной плоскости и полярность яйца — главные факторы пространственной упорядоченности развития. Механизмы формообразовательных влияний кортикального слоя не выяснены.

В оогенезе у большинства животных в связи с процессом отложения желтка выявляется полярность яйцеклеток. Противоположные полюсы называют вегетативным и анимальным. Воображаемая линия, соединяющая эти полюсы, представляет главную ось яйца. Она ориентирует в пространстве основные изменения, происходящие в развитии. Анимально-вегетативная поляризация характеризует яйцеклетки всех животных, но у разных представителей выражена в неодинаковой степени.

Полярность яйца проявляется в эксцентричном расположении ядра, которое смещается в область анимального полюса, а также в особенностях локализации цитоплазматических включений. Так, во многих яйцах количество желтка заметно возрастает от анимального полюса к вегетативному. Иногда полюсы существенно различаются по пигментации. Например, у амфибий анимальная часть яйца интенсивно окрашена, а вегетативная — почти лишена пигмента.

Яйца некоторых видов животных еще до оплодотворения приобретают билатеральную симметрию. У млекопитающих она заметна благодаря асимметричному распределению в цитоплазме яйцеклеток жира. Эта симметрия, однако, еще лабильна и может быть после оплодотворения перестроена.

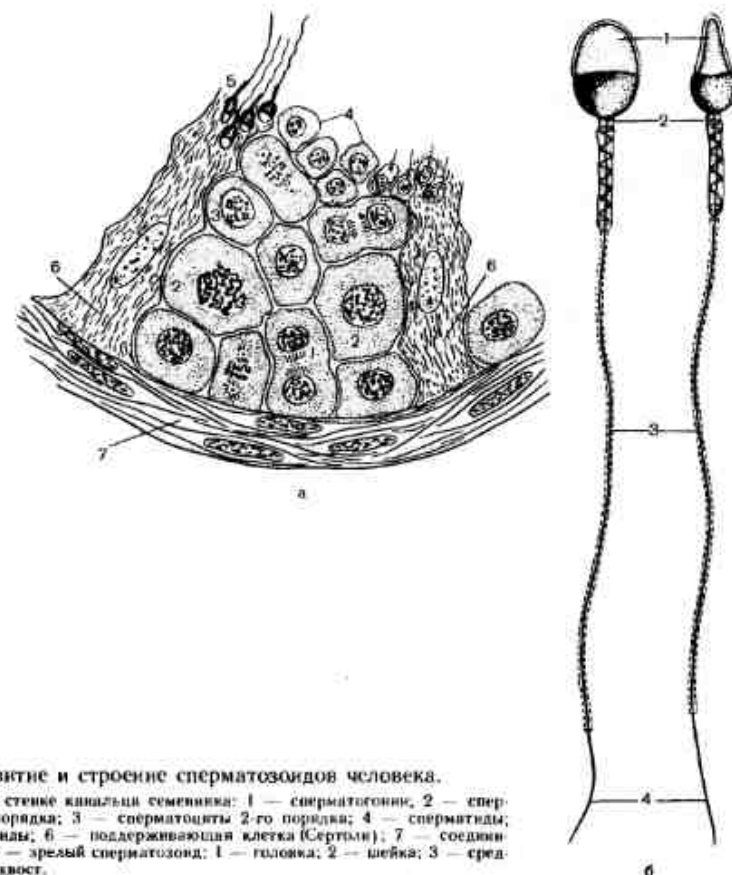


Рис. 79. Развитие и строение сперматозоидов человека.

а — развитие в стенке канальца семенника: 1 — сперматогонии; 2 — сперматоциты 1-го порядка; 3 — сперматоциты 2-го порядка; 4 — сперматиды; 5 — сперматозоиды; 6 — поддерживающая клетка (Сертоли); 7 — соединительная ткань; б — зрелый сперматозоид: 1 — головка; 2 — шейка; 3 — средний отдел; 4 — хвост.

Специфическая организация яйца проявляется и в особенностях химизма разных участков цитоплазмы. Благодаря этому уже на уровне яйцеклетки можно представить карту презумптивных зачатков частей будущего организма (рис. 78). У различных видов с разной степенью выраженности в процессе созревания яйца непосредственно перед оплодотворением происходят перемещения цитоплазмы. Этот процесс, называемый **ооплазматической сегрегацией**, приводит к тому, что в разных участках яйца состав цитоплазмы становится различным. Так наблюдается перемещение и увеличение концентрации гликогена и РНК на анимальном полюсе. Аскорбиновая кислота, локализация которой в яйцеклетках коррелирует с размещением пластинчатого комплекса, концентрируется главным образом по экватору.

Закономерное смещение и избирательное распределение цитоплазмы, начинаясь еще в неоплодотворенном яйце, продолжается, а нередко становится особенно заметным после проникновения в яйцеклетку сперматозоида. Этот процесс в форме неслучайного перераспре-

деления цитоплазмы между бластомерами происходит и далее на ранних стадиях эмбриогенеза.

Кроме плазмолеммы, большинство яйцеклеток имеет одну или несколько дополнительных оболочек. «Голые» яйцеклетки описаны только у губок и кишечнополостных. В зависимости от происхождения различают первичные, вторичные и третичные оболочки.

Первичные оболочки особенно хорошо выражены у позвоночных. Они возникают в результате выделения ооцитом и, возможно, фолликулярными клетками веществ, которые образуют слой, контактирующий непосредственно с плазматической мембраной яйцеклетки. Электронно-микроскопические данные свидетельствуют об общности строения и процесса формирования первичной оболочки яиц различных позвоночных. По мере образования эта оболочка пронизывается отростками фолликулярных клеток. На поверхности ооцита, в свою очередь, возникает большое количество микроворсинок, вдающихся во внутреннюю часть первичной оболочки. Образование отростков фолликулярными клетками и микроворсинок ооцитом служит приспособлением, увеличивающим транспорт в ооцит питательных веществ. Зрелый ооцит, выходящий из яичника при овуляции, сохраняет свою первичную оболочку.

Вторичные оболочки имеются не у всех яиц. Они распространены у насекомых и образуются выделениями фолликулярных клеток яичника. Во вторичных оболочках яиц многих насекомых обнаруживается микропиле — канал для проникновения внутрь яйцеклетки сперматозоида.

Третичные оболочки разнообразны по строению, химическому составу и физиологическому значению. Они образуются при прохождении яйца по яйцеводу за счет секреторной деятельности специальных желез и могут иметь сложное строение. Так, у птиц они представлены белковой подскорлуповой пергаментной оболочкой и скорлупой. У акуловых рыб третичная оболочка имеет роговой компонент и выполняет роль «люльки» для зародыша.

Строение вторичных и третичных яйцевых оболочек животных разных видов соответствует тем условиям, в которых происходит развитие зародыша. Так, оболочки яиц многих рыб и амфибий, у которых развитие происходит в водной среде, имеют студенистую консистенцию, яйца рептилий и птиц одеты кожистыми и скорлуповыми оболочками. В силу внутриутробного развития зародышей яйца млекопитающих имеют первичную оболочку, которая получила название блестящей — *zona pellucida*.

Яйцеклетка и сперматозоид по своим структурным показателям являются высокоспециализированными клетками. Черты специализации мужской половой клетки, как и женской, приобретаются в ходе гаметогенеза.

Развитие сперматозоидов происходит в извитых канальцах семенника. Стенки этих канальцев состоят из соединительнотканной основы и слоя фолликулярных (сертолиевых) клеток. Последние образуют углубления, в которых слоями размещены мужские половые клетки на различных стадиях сперматогенеза (рис. 79, а).

В связи с тем что сперматогенез начинается неодновременно по длине канальца и в разных канальцах, то он распространяется как бы волнообразно. Последовательные стадии сперматогенеза образуют сперматогенный цикл.

Зрелый сперматозоид состоит из четырех главных частей — головки, шейки, средней части, хвоста (рис. 79, б).

Головка представлена почти исключительно ядром, которое окружено лишь тонким слоем цитоплазмы. В последней обнаруживается так называемая акросома, которая образуется в связи с пластинчатым комплексом сперматозоида и состоит из компактной массы над ядром и мембраны. Ей принадлежит большая роль в обеспечении проникновения сперматозоида в яйцо при оплодотворении.

В шейке сперматозоида расположены две центриоли — проксимальная и дистальная, занимающие положение соответственно ближе и дальше от ядра. Дистальная центриоль участвует в образовании осевой нити хвоста, а проксимальная — веретена деления оплодотворенного яйца.

Средняя часть сперматозоида почти полностью занята митохондриями. Последние расположены в виде изолированных компактных скоплений или окружают дистальную центриоль и начало осевой нити хвоста. Они обеспечивают энергией двигательную активность мужских половых клеток.

Хвост или жгутик служит органом движения. В основе его лежит осевая нить, окруженная небольшим количеством цитоплазмы и плазматической мембраной. У млекопитающих осевая нить окружена дополнительными, более тонкими нитями, а у некоторых видов животных — ундулирующей мембраной.

6.4. ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

6.4.1. Оплодотворение

Оплодотворение заключается в соединении сперматозоида с яйцом. С него начинается эмбриональный период индивидуального развития. Важнейшими этапами процесса оплодотворения являются: 1) проникновение сперматозоида в яйцо; 2) активация в яйце разнообразных синтетических процессов; 3) слияние ядер яйца и сперматозоида с восстановлением диплоидного набора хромосом.

Для того чтобы оплодотворение произошло, необходимо сближение женских и мужских половых клеток. Оно достигается благодаря осеменению сперматозоидами самца яйцеклеток самки. При способности, обеспечивающие осеменение, разнообразны у разных видов животных. У большинства водных животных осеменение наружное, т. е. половые клетки выделяются особями обоего пола во внешнюю среду. При внутреннем осеменении при помощи специальных копулятивных органов сперматозоиды вводятся в половые пути самки. Необходимым условием успешного осеменения как наружного, так и внутреннего служит согласованное поведение самки и самца в брачный период.

Продолжительность жизни и способность к оплодотворению у яиц и

сперматозоидов ограничены. Яйца большинства беспозвоночных и водных позвоночных должны быть оплодотворены почти сразу же после овуляции. У большинства млекопитающих яйцо сохраняет способность к оплодотворению на протяжении 24 ч, а у человека 12—24 ч после овуляции.

Сперматозоиды сохраняют оплодотворяющую способность в половых путях самки также в течение нескольких часов. Однако у таких животных, как пчелы, летучие мыши мужские гаметы в половых путях самок остаются жизнеспособными и активными на протяжении года и более.

Продолжительность жизни сперматозоидов и сохранение ими оплодотворяющей способности зависит от ряда внешних факторов (температура, освещенность, концентрация углекислого газа, водородных ионов в среде, в которой находятся гаметы).

Оплодотворение происходит лишь при определенной концентрации сперматозоидов в семенной жидкости. Так, обычно в 1 мл эякулята мужчины содержится около 350 млн. сперматозоидов. Если количество их падает ниже 60 млн. в 1 мл, оплодотворяющая способность спермы резко снижается.

В практике животноводства и птицеводства большое значение имеет разработка способов консервации спермы элитных производителей с сохранением сперматозоидами оплодотворяющей способности. Для целей искусственного осеменения сперму таких производителей собирают в особый резервуар и медленно охлаждают примерно до 4,5°C. В таком виде она может быть использована для оплодотворения в течение недели. При некоторых условиях (добавление глицерина) сперматозоиды переносят быстрое замораживание до температуры —79—196°C с сохранением оплодотворяющей способности до 6 лет. Сперма, используемая для искусственного осеменения, как правило, разводится в несколько раз, что позволяет осеменить семенной жидкостью элитного самца большее, чем в естественных условиях число самок. С помощью этого приема в течение репродуктивного сезона от одного племенного быка или барана удается получить до 2500 потомков.

В условиях осеменения непосредственный контакт сперматозоида и яйцеклетки, с которого начинается процесс оплодотворения, обеспечивается, с одной стороны, избыток мужских гамет, а с другой — специальными механизмами дистантного взаимодействия половых клеток.

Долгое время была распространена точка зрения, согласно которой в основе движения сперматозоида к яйцу лежит явление хемотаксиса. Направленное перемещение мужской гаметы по градиенту концентрации определенного вещества обнаружено лишь в исключительных случаях. Так, у некоторых папоротникообразных сперматозоиды движутся по градиенту концентрации яблочной кислоты.

Правилom, однако, служит выделение яйцеклеткой и сперматозоидом особых веществ, регулирующих двигательную активность мужских гамет. Эти вещества названы соответственно гиногамонами и андрогамонами. Гиногамоны I, представляющие собой низ-

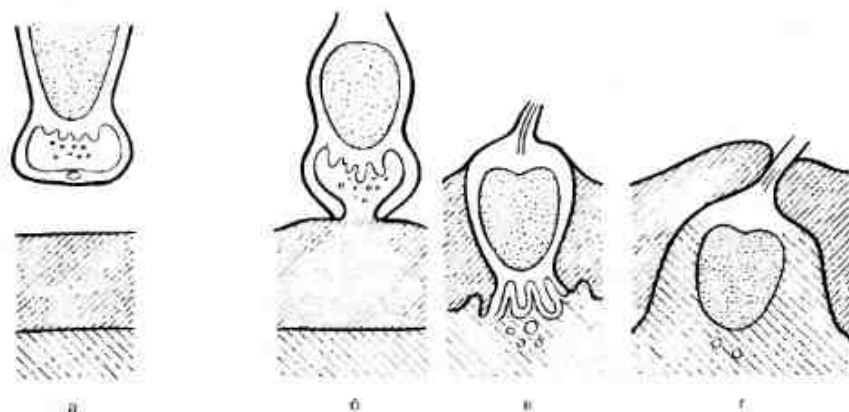


Рис. 80. Последовательные стадии взаимодействия сперматозоида и яйца при оплодотворении.

а — приближение сперматозоида к яйцу; б, в — соединение мембран половых клеток и образование пузырька оплодотворения; г — перемещение ядра сперматозоида в цитоплазму яйца.

комолекулярные небелковые соединения, повышают вероятность контакта гамет, стимулируют подвижность сперматозоидов. Андрогамоны I, имеющие сходную химическую природу, являются антагонистами гиногамонов I. В отличие от последних гиногамоны II (фертилизины, изоагглютинины), будучи по химической структуре белками или гликопротеидами и обладая видовой специфичностью, блокируют двигательную активность мужских гамет своего вида путем их склеивания в процессе иммунной реакции агглютинации в результате соединения с белками-андрогамонами II (антифертилизинами), встроенными в оболочку сперматозоида. Биологический смысл дистантных взаимодействий, модифицирующих подвижность сперматозоидов, заключается в повышении вероятности их контакта с яйцом, а взаимодействий, ограничивающих подвижность мужских гамет, — в предохранении яйца от проникновения избытка сперматозоидов. Возможно, что реакцией гамет на основе взаимодействия гино- и андрогармонов II достигается прикрепление оплодотворяющего сперматозоида к поверхности яйцеклетки. Непосредственный контакт сперматозоида и яйца вызывает в обеих клетках закономерные изменения, обуславливающие проникновение ядра и центриоли мужской гаметы внутрь яйцеклетки и активацию метаболизма последней. Указанные изменения со стороны сперматозоида получили название акросомной реакции, а со стороны яйцеклетки — кортикальной реакции. Последовательные стадии контактных взаимодействий яйца и сперматозоида при оплодотворении показаны на рис. 80.

У млекопитающих и человека оплодотворяющий сперматозоид преодолевает несколько рядов фолликулярных клеток, примыкающих к яйцу, блестящую оболочку и плазматическую мембрану.

Проникновению сперматозоида в яйцо способствует фермент гиалуронидаза и другие биологически активные соединения (спермолизи-

ны), которые повышают проницаемость основного межклеточного вещества, разрыхляя его. Ферменты выделяются акросомой в процессе акросомной реакции. Сущность ее заключается в следующем. В момент контакта с яйцеклеткой на вершине головки спермия плазматическая мембрана и прилегающая к ней часть мембраны акросомного пузырька растворяются. Благодаря выделению из акросомной гранулы ферментов происходит растворение прилежащего участка яйцевой оболочки. Акросомная мембрана выпячивается наружу и образует вырост в виде полой трубочки. Последняя удлиняется, проходит через яйцевые оболочки и вступает в контакт с плазматической мембраной яйца. В области такого контакта возникает выпячивание или бугорок оплодотворения, вслед за чем плазматические мембраны обеих гамет сливаются и начинается объединение их содержимого. С этого момента сперматозоид и яйцо представляют собой единую клетку — зиготу. Акросомная реакция протекает исключительно быстро. У морских звезд, например, она начинается спустя всего 1 с от момента контакта гамет, а образование акросомного выроста происходит в основном в первые 10 с и полностью завершается за 60 с.

При общем сходстве акросомной реакции у различных видов животных она имеет свои особенности. Так, у кольчатых червей образуется не один, а несколько выростов акросомной мембраны. У многих беспозвоночных и рыб навстречу яйцеклетке выбрасывается акросомная нить. В таких случаях акросома хорошо развита. У многих насекомых, осетровых и костистых рыб контактные взаимодействия гамет происходят при наличии плотных яйцевых оболочек и спермий достигает поверхности яйца в особых участках по специальному каналу (микропиле), не встречая особых препятствий. При этом акросома утрачивает свое значение и редуцируется.

Акросомная реакция у млекопитающих отличается от таковой у беспозвоночных и низших позвоночных тем, что она протекает без образования акросомного выроста. После контакта с яйцом плазматическая и акросомная мембраны на вершине головки сперматозоида слипаются во многих местах. В точках слипания возникают небольшие отверстия, через которые в окружающую среду выделяются заключенные в акросоме ферменты. Последние разрыхляют зоны контактов между фолликулярными клетками яйценосного бугорка и материал блестящей оболочки, в результате чего сперматозоид получает доступ к собственной оболочке яйца. Оплодотворяющая способность сперматозоидов млекопитающих повышается благодаря воздействию на них среды женских половых путей. Оптимальная продолжительность воздействия различна для разных видов и составляет примерно 1,5 ч для овцы, 3 ч для крысы, 5 ч для кролика, около 7 ч для человека.

Активация яйца или **к о р т и к а л ь н а я р е а к ц и я**, развивающаяся в результате контакта со сперматозоидом, имеет морфологические и биохимические проявления.

Видимым при малых увеличениях микроскопа проявлением активации, которое часто используется как ее критерий, служат изменения поверхностного кортикального слоя ооплазмы и образование

оболочки оплодотворения. Эта оболочка, называемая также желточной, возникает путем отслаивания от поверхности яйца. Под нею формируется перивителлиновое (околожелточное) пространство, в которое изливается содержимое гранул кортикального слоя цитоплазмы яйцеклетки. Оболочка оплодотворения защищает яйцо от проникновения сверхчисленных спермиев, т. е. обеспечивает «блок полиспермии». Жидкость, скапливающаяся в перивителлиновом пространстве, служит специфичной средой, в которой протекает развитие зародыша до того момента, когда он покидает яйцевые оболочки.

Биохимически активация яйца сводится к усилению его метаболической активности. Отмечается существенное увеличение потребления кислорода, начинается интенсивный синтез белка.

Обычно сперматозоид втягивается в ооплазму целиком, но у некоторых видов хвостовой отдел остается снаружи и отбрасывается. Дальнейшая судьба отдельных частей сперматозоида в цитоплазме яйца различна — одни органически включаются в развитие оплодотворенного яйца, другие дегенерируют. Так, дистальная центриоль, лежащая в основании жгутика, дегенерирует, тогда как проксимальная участвует в формировании митотического веретена первого деления дробления. Однако в случае партеногенетического развития яиц также образуется веретено деления, причем нормального строения. Это говорит о том, что центриоли веретена дробления могут возникать независимо от центриолей спермиев. Митохондрии средней части спермия набухают и распадаются.

Ядро сперматозоида, продвигаясь к месту встречи с женским ядром, преобразуется в **м у ж с к о й п р о н у к л е у с**. Его хроматин, ранее плотно упакованный, разрыхляется, ядерная оболочка растворяется.

Преобразования и перемещения мужского пронуклеуса, как правило, происходят одновременно с завершением второго деления созревания яйца, за исключением тех случаев, когда к моменту проникновения сперматозоида женский **п р о н у к л е у с** уже сформирован. Если же сперматозоид входит в яйцо на ранних стадиях мейоза, то он не изменяется вплоть до наступления второго деления созревания. По-видимому, именно на этой стадии оогенеза в цитоплазме яйцеклетки появляется фактор, вызывающий преобразование ядра спермия. У морских ежей и некоторых червей наблюдается объединение непосредственно пронуклеусов с образованием ядра зиготы — **с и н к а р и о н а**, чаще, однако, объединение отцовского и материнского хромосомных наборов происходит минуя фазу общего ядра, путем образования единой экваториальной (метафазной) пластинки первого деления зиготы.

Закономерное распределение цитоплазмы, отличающейся по определенным показателям в объеме ооцита, намечается у представителей некоторых видов еще до оплодотворения (см. рис. 78). У большинства видов животных проникновение сперматозоида в яйцо резко усиливает процесс ооплазматической сегрегации. Последний заключается в перемещении, отмишивании различных составных частей ооплазмы. В результате намечаются основные черты пространственной организации эмбриона, происходит пространственная «разметка» дальнейшего развития — делений дробления, перемещения клеточного

материала в ходе гастрюляции. Наглядна ооплазматическая сегрегация у амфибий. Сперматозоид, перемещаясь внутрь яйца, увлекает часть гранул кортикального слоя, что вызывает перемещение в область вхождения мужской гаметы гранул из других участков. В результате против места проникновения сперматозоида, в плоскости его вхождения в яйцо, в которой указанный отток более выражен, на границе вегетативного и анимального полушарий образуется участок разряжения серого оттенка, имеющий серповидную форму — **серый серп**. Значение последнего состоит в том, что он намечает плоскость двусторонней симметрии. Материал серого серпа в дальнейшем используется для построения дорсальной губы бластопора — «первичного организатора» формирования комплекса осевых органов зародыша (см. 6.5.1).

Хотя для оплодотворения яйцеклетки необходим один сперматозоид (моноспермия), у некоторых видов птиц, рептилий, акул и рыб в цитоплазму яйца проникает одновременно несколько мужских гамет (полиспермия). Ядра сверхчисленных сперматозоидов могут некоторое время делиться, однако, в конце концов, неизбежно гибнут.

6.4.2. Дробление. Бластула

Стадия дробления эмбриогенеза заключается в повторяющихся делениях клеток зародыша. Превращения ядерного материала в делениях дробления полностью соответствуют тому, что наблюдается в ходе обычного митоза — за удвоением количества ДНК следует ее точное распределение между дочерними клетками. Отличительной чертой делений дробления служит отсутствие роста новообразующихся клеток перед очередным делением. Благодаря этому объем тела зародыша не изменяется.

Отсутствие клеточного роста между делениями дробления выражается в особенностях жизненного цикла клеток развивающегося зародыша на рассматриваемой стадии. Из него фактически полностью выпадает постмитотический (G_1) период интерфазы, а период предмитотического синтеза ДНК (S) начинается в телофазе предшествующего митотического цикла. Клетки, образующиеся в процессе дробления, называются **бластомерами**.

Биологическое значение изменений на стадии дробления сводится к следующему. Благодаря повторяющимся циклам редупликации и разделения ДНК происходит размножение (редупликация) генотипа зиготы. В результате цитотомии, сопровождающей деление ядер, зародыш из одноклеточного превращается в многоклеточный. Так как деления дробления не сопровождаются ростом бластомеров, они способствуют повышению величины ядерно-цитоплазматического отношения, сниженного в период большого роста ооцита, до значений, типичных для соматических клеток. Многоклеточность, возникающая в ходе дробления, сопровождается образованием и прогрессивным расширением площади межклеточных контактов. Это обстоятельство представляется важным в связи с большим значением контактного взаимодействия

клеток в процессе эмбриогенеза. Одна из особенностей цитотомии в делениях дробления заключается в том, что направления борозд дробления зависят от неоднородности внутренней организации отдельных участков цитоплазмы. Это приводит к тому, что на этой стадии усиливается процесс ооплазматической сегрегации. К концу стадии дробления устанавливается определенная мозаика бластомеров, отличающихся в той или иной мере по структуре цитоплазмы и направлениям дальнейшего развития.

Разным группам животных свойствен свой режим дробления, который зависит от количества и распределения в яйцеклетках желтка (рис. 81), формы и перемещений бластомеров.

У ланцетника и амфибий при умеренном количестве желтка в яйце борозды дробления разделяют его полностью. Такое дробление называется **полным или глобальным**. В результате при достаточно равномерном распределении желтка в цитоплазме (гомолещитальные яйца ланцетника) образуются бластомеры равной величины. При неравномерном распределении желтка (телолещитальные яйца амфибий) бластомеры оказываются разного размера. Соответственно этому показателю выделяют дробление **равномерное и неравномерное**. Мелкие бластомеры возникают в области анимального полюса (**микромеры**), крупные — в области вегетативного полюса зародыша (**макромеры**).

У животных, яйца которых содержат большое количество желтка, последний при дроблении не делится. Такое дробление называется **неполным или меробластическим**. В зависимости от расположения желтка дробление может быть **дискоидальным** и **поверхностным**. В первом случае желток концентрируется на вегетативном полюсе и составляет значительную часть яйца, а в образовании клеток зародыша принимает участие лишь цитоплазма анимального полюса яйцеклетки (костистые рыбы, пресмыкающиеся,

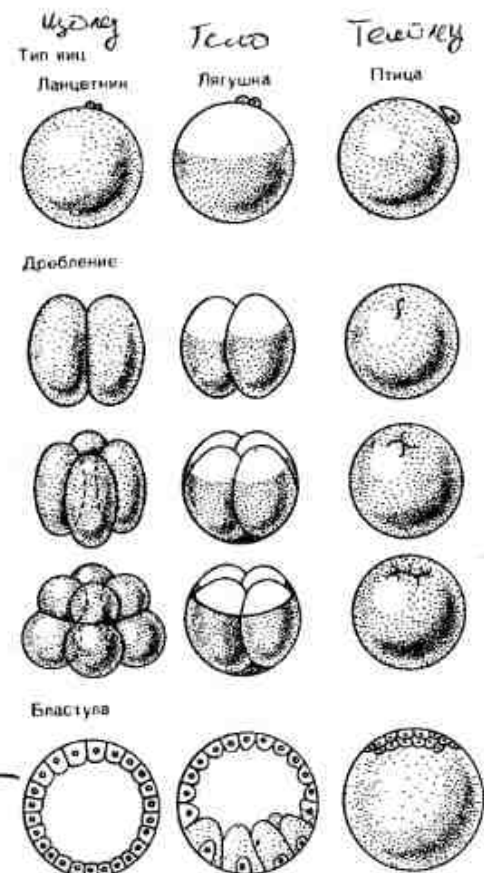


Рис. 81. Типы яиц и соответствующие им типы дробления.

птицы). Во втором случае желток расположен в виде пояса внутри яйца (центролецитальные яйца насекомых и некоторых других беспозвоночных). При этом первые деления ядра, находящегося первоначально в центре яйца, который свободен от желтка, проходят без разделения цитоплазмы. Затем участки центральной цитоплазмы с ядрами перемещаются к поверхности, где сливаются со слоем периферической цитоплазмы, который после этого делится на клеточные территории, соответствующие отдельным бластомерам. Процесс деления на массу желтка не распространяется.

Влияние распределения желтка на характер дробления подтверждается экспериментально. Так, при центрифугировании оплодотворенных яиц лягушки желток смещается к вегетативному полюсу, что изменяет тип дробления с полного неравномерного на дискоидальное.

Влияние распределения желтка на тип дробления опосредуется зависимостью от этого показателя локализации в клетке ядра и ориентации веретена деления. Эта зависимость описывается правилами Сакса—Гертвига, согласно которым: 1) ядро клетки стремится занять место в центре свободной от желтка области цитоплазмы; 2) длинная ось веретена деления ориентируется по направлению наибольшей протяженности свободной от желтка цитоплазмы.

На различиях в характере взаиморасположения бластомеров основана еще одна классификация типов дробления. Р а д и а л ь н о е дробление наблюдается у губок, иглокожих, хордовых. В этом случае плоскости цитотомии клеток в последующих делениях проходят перпендикулярно друг другу. В итоге бластомеры располагаются друг над другом широтными рядами симметрично относительно любой плоскости зародыша, которую можно провести через анимально-вегетативную ось.

Среди моллюсков, ресничных и кольчатых червей распространено спиральное дробление, при котором в последовательных делениях происходит закономерное по направлению смещение новообразующихся клеток относительно анимально-вегетативной оси яйца. Плоскости клеточных делений в этом случае проходят под углом к названной оси, а также к экватору. При этом бластомеры располагаются не правильными широтными рядами, а более или менее чередуются друг с другом. Спиральное дробление на определенной стадии развития переходит в б и л а т е р а л ь н о е дробление, которое в качестве самостоятельного встречается у некоторых червей, например аскариды. Первая борозда дробления в этом случае проходит не меридионально, а в плоскости экватора яйца. Спиральный и билатеральный типы дробления обуславливаются закономерными поворотами бластомеров соответственно в анафазе или интерфазе клеточных циклов.

У низших беспозвоночных, в частности паразитических плоских червей, наблюдается анархическое дробление, когда слабо связанные друг с другом бластомеры формируют неправильной формы цепочки.

Спиральное и билатеральное дробление называют детерминированным. Этим подчеркивается ранняя жесткая детерминация (предопределение) дальнейшего развития бластомеров

уже после первых делений. Радиальное дробление называют регуляционным. Путь развития бластомеров в этом случае определяется однозначно на более поздних стадиях эмбриогенеза.

Яйцам каждого вида животных свойствен определенный ритм дробления. Так, у золотой рыбки (*Pisces auratus*) дробление происходит регулярно каждые 20 мин. У лягушки первые дробления совершаются приблизительно каждые 60 мин. Дробление у млекопитающих осуществляется медленными темпами — интервал между смежными делениями нередко достигает 10 и более часов. По мере дробления меняются временные показатели отдельных фаз клеточного цикла бластомеров. В качестве общей тенденции отмечается удлинение продолжительности клеточного цикла.

Деление бластомеров бывает синхронным и асинхронным. У большинства видов оно происходит несинхронно с самого начала развития, у других становится таковым уже после первых делений. Если бы режим делений, характерный для начала стадии дробления сохранялся достаточно долго, то уже через 20 ч эмбрионального развития зародыш лягушки, например, состоял бы из 1 млн. клеток . Через 2 сут от начала дробления он имел бы 25×10^{13} клеток, а через 3 сут зародыш достиг бы размеров $5,2 \times 10^{12} \text{ м}^3$.

Дробление у представителей разных групп животных имеет свои особенности, однако оно завершается образованием близкой по строению структуры — б л а с т у л ы.

Бластула состоит из слоя клеток — бластодермы, ограничивающего полость — бластоцель. Бластула формируется, начиная с ранних этапов дробления благодаря расхождению бластомеров. Возникающая при этом полость заполняется жидкостью. Бластодерма представляет собой пласт клеток, в связи с чем образование бластулы нередко обозначают как процесс эпителизации ее стенки, благодаря которому устанавливаются более тесные межклеточные контакты и создается основа для скоординированных перемещений бластомеров в дальнейшем развитии.

Строение бластул у разных видов животных во многом зависит от типа дробления. При равномерном дроблении, например у ланцетника, бластула принимает вид однослойного пузырька с большим бластоцелем. Ее называют типичной бластолой или целобластолой.

В случае теллецитальных яиц (амфибии) пласт бластодермы построен из клеток разных размеров — мелких на анимальном и крупных на вегетативном полюсах. Такое строение типично для а м ф и б л а с т у л ы.

Дискоидальное дробление (птицы) приводит к формированию дискобластулы, полость которой имеет вид сплюсненной шели, подчас очень узкой, находящейся под зародышевым диском.

При поверхностном дроблении центральная часть зародыша заполнена желтком, а бластодерма состоит из одного слоя клеток. Бластулу такого строения называют п е р и б л а с т у л о й.

Бластула с небольшим, центрально расположенным бластоцелем

называется **стерробластулой**. Она встречается у моллюсков, некоторых кишечнорастворных, червей. На определенном этапе своего развития к стерробластуле по строению приближается бластула млекопитающих.

Известны кишечнорастворные, у которых в бластуле отсутствует бластоцель. Зародыш имеет вид плотного комка клеток и называется **морулой**.

В процессе образования бластулы происходят важные изменения состояния клеток зародыша. Наблюдается десинхронизация клеточных делений, удлиняется продолжительность клеточного цикла, в последнем появляется постмитотический период. У рыб и амфибий лишь по достижении стадии бластулы начинается транскрипция ядерного генома бластомеров, т. е. использование в жизнедеятельности зародыша собственной наследственной информации. Это проявляется в активации синтеза РНК в ядрах. У млекопитающих заметный синтез РНК наблюдается со стадии двух бластомеров.

6.4.3. Гастрюляция

У представителей большинства групп животных бластула имеет вид полого шара, поэтому ее называют однослойным зародышем. На следующей стадии эмбриогенеза происходит расщепление клеточного материала на два (кишечнорастворные и, возможно, губки) или три зародышевых пласта или листка. Указанный процесс называется **гастрюляцией**, а зародыш на этой стадии **гастрюлой**.

Первоначально образуются **наружный (эктодерма)** и **внутренний (энтодерма)** листки. Позже возникает третий, **средний зародышевый листок (мезодерма)**, располагающийся в теле зародыша между эктодермой и энтодермой.

Зародышевые листки — это динамичные скопления клеток, закономерно образующиеся в эмбриогенезе многоклеточных животных, которые характеризуются определенным пространственным взаиморасположением. Превращения клеточного материала зародышевых листков на основе широких взаимодействий в рамках целостного организма зародыша приводят в дальнейшем развитии к возникновению необходимых органов и систем органов.

Выделяют четыре основных способа образования наружного и внутреннего листков. Часто, однако, наблюдается комбинация нескольких способов гастрюляции (рис. 82).

Достаточно широко в природе представлен способ **инвагинации**, который заключается в том, что определенный участок бластомеры, сохраняя структуру пласта, вворачивается внутрь бластоцели. Таким способом гастрюляция проходит, например, у ланцетника, для которого характерно полное, почти равномерное дробление, дающее близкие по размерам бластомеры на анимальном и вегетативном полюсах. Гастрюляция начинается с движения внутрь бластомеров вегетативного полюса. По мере того как они продвигаются по направлению к анимальному полюсу, бластоцель уменьшается вплоть до полного исчезновения на завершающем этапе. В итоге

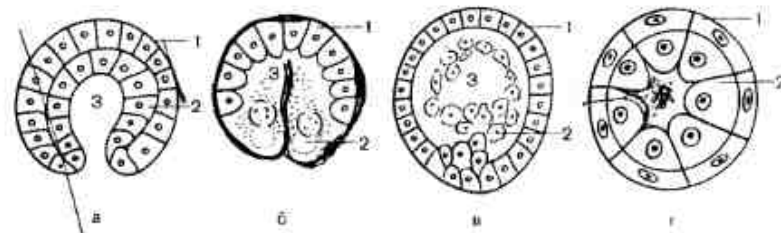


Рис. 82. Типы гастрюляции.

а — инвагинационная; б — эпиболеская; в — иммиграционная; г — десинхронизационная; 1 — эктодерма; 2 — энтодерма; 3 — бластоцель.

образуется двухслойный мешок, наружной стенкой которого служит первичная эктодерма, а внутренней — первичная энтодерма. Последняя выстилает полость первичной кишки или **гастроцель**. Отверстие, при помощи которого эта полость сообщается с наружной средой, называется **первичным ртом** или **бластопором**. Края бластопора образуют его губы.

Судьба бластопора в развитии у представителей разных групп животных различна. У первичноротых он превращается в **дефинитивный (окончательный) рот** взрослого организма. У вторичноротых он нередко дает анальное отверстие. Рот у таких животных возникает на переднем конце тела.

При полном неравномерном дроблении (амфибии) макромеры вегетативного полюса практически не способны к перемещениям. В этом случае зародыш превращается в двухслойный путем **эпиболы** — обрастания макромеров быстро делящимися микромерами анимального полюса. У зародышей таких животных первоначально бластопор не образуется и отсутствует гастроцель. Впоследствии, когда макромеры, делясь, приобретают меньшие размеры, образуется зачаток первичной кишки.

Распространенным способом гастрюляции у кишечнорастворных является **иммиграция** — вычисление части клеток стенки бластулы внутрь бластоцели. В эволюционном плане это, видимо, наиболее древний способ образования эктодермы и энтодермы. Выселение клеток происходит у разных видов животных по всей поверхности, а также на одном или двух полюсах бластулы. Поэтому различают мультиполярную, униполярную или биполярную иммиграцию.

У кишечнорастворных с таким способом гастрюляции нередко выселение бластомеров в бластоцель происходит настолько активно, что она фактически исчезает, будучи заполнена клетками.

Делением как способ гастрюляции встречается у кишечнорастворных, имеющих бластулу в виде морулы. В этом случае клетки, находящиеся снаружи, преобразуются в пласт. Оставшиеся клетки, занимающие более внутреннее положение, формируют энтодерму. При таком способе гастрюляции клеточные перемещения минимальны.

Четыре способа гастрюляции, описанные выше, редко встречаются в чистом виде. Так описано сочетание инвагинации с эпиболей

(амфибии), деляминации с иммиграцией (иглокожие). Можно поэтому назвать пятый способ гаструляции — смешанный.

Закладка третьего зародышевого листка происходит двумя главными способами: телобластическим и энтероцельным.

Телобластический способ характерен для первичноротых животных, особенно с выраженным спиральным типом дробления. Выше отмечалось, что при этом типе дробления очень рано выявляется путь дальнейшего развития отдельных бластомеров. У моллюсков, например, для которых типичен телобластический способ, мезодерма образуется путем серии последовательных делений двух клеток (телобластов или мезобластов), симметрично расположенных в полости бластоцеля в районе губ blastopora. Сами эти клетки являются потомками единственного, точно идентифицируемого бластомера, получившего обозначение 4d.

Кроме моллюсков, закладка мезодермы телобластическим способом в его типичном варианте происходит у кольчатых червей, некоторых ракообразных. Напротив, у большинства представителей типа членистоногих телобластический способ представлен в затуманенном виде.

Энтероцельный способ образования мезодермы типичен для иглокожих. Будучи представлен в достаточно ясной форме у лангетника, у большинства других хордовых этот способ обнаруживается в стертый форме.

В случае энтероцельного способа клеточный материал будущей мезодермы первоначально входит в состав стенки первичной кишки, т. е. участка бластодермы, прилегающего к бластоцели при образовании наружного и внутреннего зародышевых листков. Лишь позже мезодерма выделяется в качестве самостоятельной закладки путем симметричного выпячивания в полость бластоцели определенных участков стенки первичной кишки с последующей их отщипуровкой.

В ходе дальнейших превращений мезодермальных закладок, образующихся телобластически, в них возникают полые участки, представляющие собой целом или вторичную полость тела. Целом при энтероцельном способе формируется как полость отщипуровывающихся мезодермальных пузырьков, т. е. является частью бывшей полости первичной кишки.

Первоначально третий зародышевый листок представляет собой массу отростчатых клеток. Эта так называемая недифференцированная мезодерма в дальнейшем развитии подразделяется в передзадном направлении на отдельные участки — сомиты. Из различных зон сомитов на стадии гисто- и органогенеза образуются определенные производные, о чем будет сказано ниже.

В процессе гаструляции, благодаря закономерному перераспределению клеточного материала возникают закладки будущих органов. Современные исследования показали, что на этой стадии в зародыше впервые удается обнаружить в достаточно больших концентрациях белки, специфичные для некоторых направлений клеточной дифференцировки взрослого организма. Так показано начало синтеза гемоглобина и белка мышечной ткани миоглобина.



Рис. 83. Гаструляция у амфиоксы.

а — начало процесса; б — погружение бороздки; в — начало образования глотки; г — окончание гаструляции. 1 — амфиокса; 2 — бластоцель; 3 — погруженная бороздка; 4 — инвазия глотки; 5 — глотка; 6 — желток.

6.4.4. Гаструляция у представителей некоторых классов позвоночных животных

Перечисленные выше способы закладки зародышевых листков отражают главные направления преобразования клеточного материала в процессе гаструляции. В конкретном выражении у представителей различных групп животных названный процесс отличается значительным разнообразием деталей. Подробное освещение этих деталей выходит за рамки настоящего курса. Вместе с тем для выяснения значения изменений, происходящих на стадии гаструляции, с которой совпадает начало образования тканеспецифичных белков и которая продолжается непосредственно в стадии гисто- и органогенеза, полезно ознакомиться с ходом гаструляции у некоторых представителей животного мира, у наиболее хорошо изученных в этом отношении амфибий (низшие позвоночные, анамния), птиц (высшие позвоночные, акнота), а также высших млекопитающих, к которым принадлежит и человек.

Гаструляция у амфибий. Эта стадия представляет собой сложный комплекс клеточных перемещений. Хотя основными способами образования экто- и энтодермы у названных животных считают эпибольию и инвагинацию, гаструляция у них начинается, по-видимому, с незначительного погружения некоторых из богатых желтком макромеров вегетативного полюса внутрь тела зародыша. В связи с ограниченной указанными перемещениями они получили название предгаструляционных.

Собственно гаструляция начинается в области серого серпа (см. 6.4.1), где возникает щель, представляющая собой закладку blastopora, и принимающую позже вид серповидной бороздки (рис. 83). В результате погружения клеток в области бороздки образуется полость, которая дает начало первичной кишке. Заваток blastopora располагается на заднем конце зародыша. Верхняя кромка blastopora обращена к спинной стороне, поэтому она получила название дорсальной губы.

На этом этапе ведущую роль в процессе гаструляции начинает играть эпибольия. Клеточный материал как бы наползает, смешаясь в

анимально-вегетативном направлении, и подворачивается через дорсальную губу бластопора внутрь бластоцеля. При этом источником клеточного материала, проходящего через дорсальную губу, служат бластомеры крыши бластоцеля в области анимального полушария, которые интенсивно размножаются. В процессе гаструляции наблюдается также увеличение площади поверхности крыши полости бластулы за счет вклинивания между бластомерами, занимающими наружное положение, клеток, поднимающихся из более глубоких слоев. Это приводит к изменению соотношения площадей поверхности зародыша, занимаемых анимальными и вегетативными бластомерами, в пользу первых.

Бластопор, разрастаясь, охватывает вегетативную зону кольцом. Вегетативные бластомеры в просвете бластопора образуют так называемую желточную пробку. На этом этапе, кроме дорсальной губы бластоцеля, выделяются также вентральную (брюшную) и боковые губы, через которые внутрь бластоцеля подворачивается сравнительно малое количество клеточного материала.

Клетки, сместившиеся через бластопор внутрь, сначала образуют сплошную массу, которая отсоединяет бластоцель вентрально, существенно уменьшая ее размеры. Далее в результате процесса инвагинации происходит распределение клеток по внутренней поверхности бластоцельной полости, что приводит к возникновению первичной кишки, полость которой называется гастротель.

В следующую фазу из стенки первичной кишки выделяется клеточный материал мезодермы и хорды, т. е. образование третьего зародышевого листка происходит энтероцельным способом.

Гаструляция у птиц. Эмбриогенез высших позвоночных (рептилий, птиц, млекопитающих), составляющих группу амниот, характеризуется особенностями, отражающими освоение ими наземной среды обитания. Рассмотрим эти особенности на примере эмбрионального развития птиц.

Как у всех амниот, у птиц клеточный материал на ранних стадиях развития разделяется на две части: зародышесую и внезародышесую. Первая в дальнейшем используется для построения тканей непосредственно организма, вторая — эмбриональных провизорных органов.

По завершении стадии дробления зародыш птицы представлен распластанным на желтке бластоцельским — несколькими слоями бластомеров, причем клетки наиболее вентрального слоя тесно контактируют с желтком. Центральная зона бластоцели или зародышевой шимки является собственным зародышем. С краев он окаймлен приподнятым над желтком валиком. Далее от центра бластоцели к периферии находится внезародышесая часть, плотно прилегающая к желтку.

Стадия гаструляции у птиц можно разделить на два этапа. Сначала из клеточного материала отделяется гипобласт, который позже преобразуется во внезародышесую энтодерму. Соответственно современным представлениям этот этап гаструляции

происходит, видимо, путем множественной иммиграции клеток, начиная с будущего заднего края зародышевого шимки. Ряд эмбриологов вплоть до настоящего времени рассматривают способ выделения гипобласта как делиминацию.

На втором этапе клеточный материал бластоцели, оставшийся после выделения гипобласта и называемый эпибластом, подразделяется на зачатки хорды, мезодермы, зародышевой энтодермы. Оставшаяся после этого часть эпибласта соответствует эктодерме.

В начале преобразования клеточного материала эпибласта наблюдаются сложные перемещения клеток, имеющие итогом схождение их к заднему концу бластоцели, где в силу этого образуются клеточное сгущение в виде первичной полоски. Указанная структура является динамичным, «проточным» образованием. Клетки эпибласта «вливаются» в нее спереди и с боков, однако в ней не задерживаются, а перемещаются в полость между эпи- и гипобластом, равномерно распределяясь по их поверхности. Благодаря различиям в интенсивности миграции клеток в первичной полоске на переднем конце образуется углубление — первичная ямка, а по средней линии — желобок. Первичная полоска с желобком называется первичной бороздкой. Кпереди от первичной ямки возникает скопление клеток — первичный узелок.

Через переднюю часть первичной бороздки и первичный узелок клеточные потоки направляются преимущественно кпереди, а через заднюю часть первичной полоски — кзади от первичного узелка. Это важное обстоятельство, так как различна судьба клеточного материала, выходящегося из эпибласта двумя названными потоками. Через переднюю часть первичной бороздки и узелок последовательно мигрируют клетки, формирующие закладки головной и осевой (сомиты) мезодермы, хорды. Часть клеток, образующих мезодерму, перемещается через центральную область первичной бороздки, а клетки внезародышесвой мезодермы через заднюю ее часть.

В фазе завершения процесса гаструляции первичная бороздка прогрессивно укорачивается, а первичный узелок смещается кзади и впоследствии образует анальное отверстие.

Рассматривая стадию гаструляции эмбриогенеза в сравнительном плане, можно сказать, что второй этап гаструляции птиц гомологичен гаструляции амфибий. При этом первичная бороздка соответствует бластополю, а первичный узелок — его дорсальной губе.

Выше рассмотрены изменения клеточного материала зародышевого диска. В это время внезародышеские порции гипо- и эпибласта распределяются по поверхности желтка, что приводит к возникновению желточного мешка. В обрестании желтка участвуют все три зародышевые листка, однако мезодерма, в связи с более поздним ее образованием, несколько отстает. При этом боковая мезодерма подразделяется на париетальную (пристеночную) и висцеральную (внутреннюю) листки. Собственно стенка желточного мешка образуется внезародышеской желточной энтодермой и висцеральным листком мезодермы. Эктодерма и париетальная мезодерма примут

участие в формировании стенок другого провизорного органа — амниона, а также серозной оболочки (хориона), ограничивающей пространство, названное эктоцелломом. В эктоцелле вырастает аллантоис — вырост задней кишки зародыша.

Гастрুলация у высших [плацентарных] млекопитающих. Особенности эмбрионального развития этих животных становятся заметными уже на стадии дробления. В связи с асимметриальностью строго ни к радикальному, ни к спиральному типу. Практически с самого начала процесс деления является асимметричным. В отличие от низших позвоночных, уже на стадии 2—4 бластомеров активизируется собственный генетический аппарат. В результате дробления первоначально образуется плотная структура — морула или стерробластула. На ранних стадиях (у мыши на стадии 16 клеток) в такой стерробластуле определяется группа внутренних, более темных, и наружных, светлых, бластомеров, которые соответствуют зародышевой и внезародышевой частям развивающегося организма. Практически сразу же (у мыши на стадии 32 бластомеров) зародыш приобретает полость, заполненную жидкостью, и превращается в пузырек — бластоцисту. Стенка такого пузырька — трофобласт — построена из клеток внезародышевой части; располагающаяся на одном из ее полюсов плотная группа клеток — зародышевый узелок (эмбриобласт) соответствует непосредственно зародышу.

Собственно гастрুলация начинается с обособления слоя клеток эмбриобласта, обращенного в полость бластоцисты, — энтодермы (гипобласта). Клетки краевой зоны этого зачатка распространяются по внутренней поверхности трофобласта, ограничивая полость желточного мешка, который у плацентарных млекопитающих рудиментарен.

В части зародышевого узелка, оставшейся после отделения гипобласта, процесс образования закладок зародышевых листков во многом сходен с таковым у других амниот, например птиц. В ходе преобразования клеточного материала зародышевого щитка формируются первичная полоска, первичная бороздка, первичный узелок.

Определенные особенности существуют в образовании закладки такого провизорного органа как амнион. У большинства видов млекопитающих амниотическая полость возникает путем расхождения клеток эмбриобласта, а не путем замыкания туловищных складок, формируемых внезародышевой энтодермой и париетальной мезодермой.

Так же как у низших амниот, часть клеток, высекаясь через первичную бороздку в пространство между трофобластами и стенкой желточного мешка, дает внезародышевую мезодерму. Последней, наряду с трофобластом, принадлежит большая роль в образовании хориона — провизорного органа, обеспечивающего контакт зародыша с материнским организмом и эффективное получение им питательных веществ, кислорода. Особенности приматов состоят в том, что внезародышевая мезодерма у них выделяется очень рано, еще до обособления зародышевого щитка в результате отделения гипобласта.

6.4.5. Образование тканей и органов

Процесс формирования систем органов в эмбриональном развитии называется органогенезом. В построении любого органа участвует несколько тканей, клеточные и неклеточные компоненты, которых образуются непосредственно в ходе воссоздания структуры органов. Поэтому стадия органогенеза является и стадией гистогенеза. Процесс органогенеза интенсивно изучался у позвоночных и особенно млекопитающих, что объясняется потребностями медицины и ветеринарии.

В рассматриваемой стадии можно выделить две фазы. Первая, называемая нейруляцией, состоит в образовании комплекса бесенных органов — нервной трубки, хорды. Вторая фаза заключается в построении остальных органов, приспособлении различными частями тела типичной для них формы и черт внутренней организации, установлении определенных пропорций. Отличительной чертой первой фазы органогенеза служит то, что в морфологические перестройки, сопровождающие формирование центральной нервной системы, вовлекается почти весь зародыш. Развитие других органов представляет собой пространственно ограниченные процессы.

Зародыш на стадии нейруляции называется нейрулой. Материал, используемый на построение нервной системы у позвоночных животных, представляет собой пласт клеток эктодермы над зачатком хорды и сомитами (нейроэктодерма). Сначала в этой области происходит удлинение клеточного пласта, что приводит к образованию нервной пластинки, края которой, приподнимаясь, формируют нервные валики. За счет перемещения клеток по средине линии нервной пластинки возникает углубление. На этом этапе нейруляция закладка нервной системы называется нервами желобком. Одновременно нервная пластинка как бы складывается по средине линии, а несколько позже ее края смыкаются. В результате этих процессов возникает нервная трубка с полостью — невроцелем. Смыкание валиков происходит сначала в средине, а затем в задней части нервного желобка. В последнюю очередь это происходит в головной части, которая превосходит другие области по ширине. Передний, расширенный отдел в дальнейшем развитии образует головной мозг, остальная часть нервной трубки — спинной мозг.

Нервная трубка отделяется от эктодермального пласта, который над ней смыкается.

В процессе нейруляции часть клеток не попадает в состав нервной трубки, а образует скопление вдоль нее — ганглиозную пластинку или нервный гребень. Материал ганглиозной пластинки дает много производных, среди которых нервные клетки спинномозговых и симпатических нервных узлов, клетки мозгового вещества надпочечников, пигментные клетки эпидермиса кожи, волос, перся, хрящевые и костные клетки.

Образование хорды по времени соответствует самым ранним этапам нейруляции и происходит путем обособления по средине линии

клеточного материала из зачатка, общего с энтодермой и мезодермой — стенки первичной кишки (см. 6.4.3).

По бокам от хорды располагается еще один компонент комплекса осевых органов — мезодерма сомитов.

Развитие отдельных органов влечает прогрессивное изменение их формы, состава тканей, структурно-химические преобразования клеток, появление и закономерную смену биохимических и физиологических характеристик. Элементы частной эмбриологии, изучающей конкретные органогенезы, включены в курсы анатомии, гистологии, физиологии. Мы остановимся на рассмотрении производных, которые образует каждый из зародышевых листков, и общих закономерностей органогенеза.

Из материала наружного зародышевого листка (эктодермы) развиваются эпидермис кожи и его производные (перо, волосы, ногти, кожные и молочные железы), компоненты органов зрения, слуха, обоняния, эпителий ротовой полости, эмаль зубов.

Производными энтодермы являются эпителий желудка и кишечника, клетки печени, секретирующие клетки поджелудочной, кишечных и желудочных желез. Передний отдел эмбриональной кишки образует эпителий легких и воздухоносных путей, а также секретирующие отделы передней и средней доли гипофиза, шитовидной и парашитовидной желез.

К началу стадии органогенезов мезодерма представлена сомитами, занимающими положение сбоку от хорды и переходящими в сегментную или сомитную кожу, а также боковой пластинкой с висцеральным (спланхиоплеура) и париетальным (соматоплеура) листками.

Клеточный материал сомитов распределяется между несколькими зачатками. Наружная область сомита, прилегающая к эктодерме, представлена дерматомом и образует соединительнотканый компонент кожи (дерму). Внутренняя часть склеротом участвует в образовании скелетных структур, в частности тел позвонков. Между дерматомом и склеротомом располагается мютом — зачаток поперечнополосатой мускулатуры.

В области сомитной ножки располагается зачаток органов мочеиспускания (нефроном). Материал спланхио- и соматоплеуры используется в развитии половой (гонотом), сердечно-сосудистой и лимфатической систем, плевры, бродяжки, перикарда.

Еще до подразделения зачатка мезодермы на сомиты из него выселяются клетки, характеризующиеся наличием отростков. К ним присоединяется также некоторое количество клеток, выселяющихся из других зародышевых листков, в частности эктодермы. Совокупность указанных клеток образует мезенхиму. Из этого зачатка развиваются все виды соединительной ткани, гладкая мускулатура, кровеносная и лимфатическая системы.

Классификация органов по их происхождению в эмбриогенезе из определенного зародышевого листка довольно распространена, однако носит условный характер, так как в построении любого органа или части организма принимают участие производные нескольких зародышевых листков.

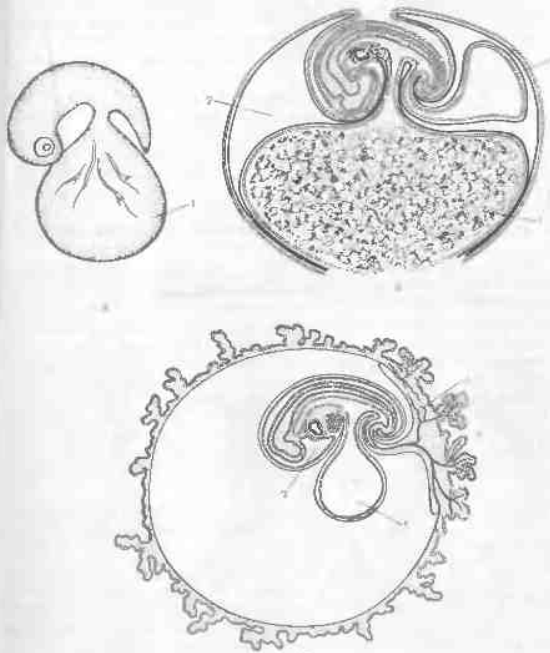


Рис. 84. Провизорные органы позвоночных.

а — ядро, б — желток, в — мускулатура, г — желточный мешок, д — амнион, е — зародыш, ж — аллантоис.

6.4.6. Провизорные органы зародышей позвоночных

В эмбриональном развитии позвоночных и прежде всего амниот большую роль играют провизорные органы, которые функционируют у зародыша и отсутствуют во взрослом состоянии. К ним относятся желточный мешок и так называемые зародышевые оболочки — амнион, хордон и аллантоис (рис. 84).

Образование желточного мешка описано при рассмотрении гаструляции у птиц (см. 6.4.4). Желточный мешок выполняет ряд

важнейших функций. Во внезародышевой мезенхиме возникают скопления клеток — кровяные островки. Клетки с периферии островка преобразуются в клетку и ограничивают просвет будущего кровеносного сосуда. Клетки кровяного островка, расположенные во внутренней его зоне, превращаются в кровяные клетки. Объединение сосудов приводит к формированию сосудистой сети. Часть сосудов входит в складки, образуемые на внутренней поверхности стенки желточного мешка, которые проникают глубоко в массу желтка, что создает благоприятные условия для всасывания продуктов расщепления питательных веществ в кровеносное русло. Через специальные сосуды кровеносная сеть желточного мешка соединяется с сердечно-сосудистой системой зародыша. Благодаря описанному строению желточного мешка осуществляет функции питания, дыхания, выделения, кровотока.

В образовании амниона и хориона участвует внезародышевая эктодерма и наружный листок внезародышевой мезодермы. Первоначально вблизи головного конца зародыша образуются складки, которые распространяются спереди назад, сближаются и, наконец, смыкаются над телом зародыша по средней линии. Последний оказывается заключенным в две оболочки — ближайшая к нему называется амниотической, следующая серозной или хорионом. Амниотическая оболочка ограничивает полость амниона, заполненную амниотической жидкостью, омывающей теперь зародыш со всех сторон, и благодаря которой зародыш развивается в водной среде, что предохраняет его от механических травмирующих воздействий, прилипания к оболочкам.

Благодаря серозной оболочке снаружи от амниотической формируется еще одна полость, называемая внезародышевым целомом или экзодилом.

Еще один провизорный орган — аллантоис, образуясь как вырост задней кишки, прорастает в экзодилом и в конце концов заполняет ее целиком. Главная функция аллантоиса состоит в том, что он является зародышевым органом выделения. В нем скапливаются продукты распада, образующиеся в ходе обмена веществ в теле зародыша.

Так, стенка аллантоиса, в которой развивается богатая сеть кровеносных сосудов, плотно прилегает к серозной оболочке, существуя срастая с ней (хорион-аллантоис). Последнее обстоятельство создает необходимые условия для газообмена, т. е. выполнения хорион-аллантоисом дыхательной функции. Серозная оболочка совместно с аллантоисом принимает, по-видимому, участие в утилизации в процессах развития веществ белковой оболочки яйца.

Своеобразие процесса эмбрионального развития высших млекопитающих распространяется и на провизорные органы.

У млекопитающих, так же как у рептилий и птиц, образуются амнион, аллантоис, желточный мешок. Последний в связи с алецитальностью яйцеклеток существенной роли в питании зародыша не играет.

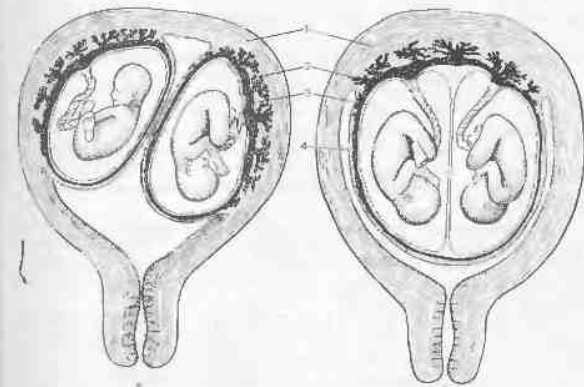
Еще одна особенность млекопитающих состоит в том, что у большинства из них амниотическая полость формируется не путем

Рис. 85. Обобщенный зародыш человека (длина 5 мм).



Рис. 86. Близнецы.

1 — разобщенные с желточной оболочкой; 2 — амниотическая с одной полостью; 3 — общая матка; 4 — общий орган; 5 — общий амнион; 6 — общий хорион.



смыкания складок, образуемых внезародышевой эктодермой (трофобластом), а путем расхождения клеток зародышевого узелка. Оболочки зародыша человека показаны на рис. 85 и 86.

Большое значение в установлении связи зародыша с материнским организмом при внутриутробном развитии принадлежит изменениям трофобласта. По его наружной поверхности образуются многочисленные выросты — первичные ворсинки. Последние превращаются во вторичные ворсинки, после того, как в них вырастает внезародышевая мезенхима, в которой интенсивно образуются

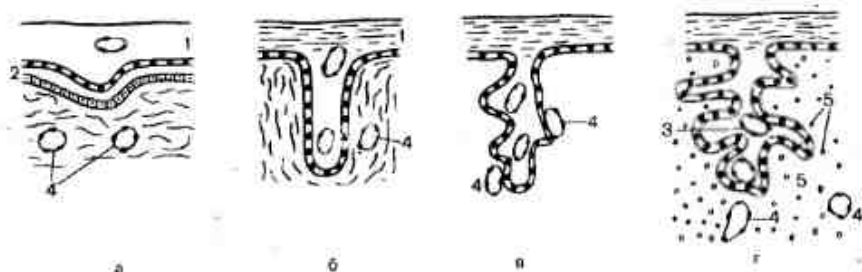


Рис. 87. Типы плацент.

а — эпителиохориальная; б — соединительно-тканно-хориальная; в — эндотелиохориальная; г — гемохориальная; 1 — эпителий хориона; 2 — эпителий матки; 3 — кровеносные сосуды хориона; 4 — кровеносные сосуды матки; 5 — материнская кровь.

кровеносные сосуды. Возникает ворсинчатая оболочка или хорион, гомологичная серозной оболочке рептилий и птиц.

Ворсины хориона образуют зародышевую часть плаценты (детское место) — органа, при помощи которого зародыш получает из организма матери все необходимое для развития. Материнская часть плаценты представлена участком стенки матки, с которым связаны ворсины хориона. Процесс внедрения зародыша в стенку матки называется имплантацией.

В зависимости от уровня контакта ворсины и слизистой оболочки матки различают несколько типов плацент (рис. 87).

В плаценте эпителиохориального типа (полуплаценте), характерной для свиньи, лошади, бегемота, верблюда, китообразных, ворсины хориона погружены в складки слизистой оболочки матки без нарушения целостности эпителия, выстилающего ее просвет.

Для жвачных типична десмохориальная (соединительно-тканнохориальная) плацента. В этом случае целостность эпителиальной выстилки полости матки нарушается. Ворсины хориона погружены в соединительную ткань стенки органа, однако прямой контакт с кровеносными сосудами отсутствует.

В плаценте эндотелиохориального типа ворсины хориона вступают в непосредственный контакт с эндотелием — клетками, ограничивающими просвет сосудов стенки матки.

Гемохориональная плацента приматов и человека обеспечивает наиболее тесную связь зародыша с организмом матери. В этом случае ворсины хориона омываются кровью, изливающейся из сосудов в силу нарушения целостности их стенок в лакуны, которые образуются в стенке матки в области детского места.

6.5. МЕХАНИЗМЫ ОНТОГЕНЕЗА НА КЛЕТОЧНОМ И НАДКЛЕТОЧНОМ УРОВНЯХ

В условиях нормального развития преобразования отдельных частей и организма в целом строго согласованы по срокам, месту и объему изменений.

Процесс, в результате которого относительно однородный материал зародыша в ходе эмбриогенеза преобразуется в устойчивые элементы, разнородные по морфологии, биохимическим показателям, функциям и т. д., называют дифференциацией (дифференцировкой). Этот процесс распространяется на все главные структурные уровни организма. Так, возникновение разнообразия типов клеток соответствует явлению цитологической дифференцировки, а образование разных тканей — гистологической.

В процессе дифференцировки клеточный материал эмбриональных закладок преобразуется в определенный элемент взрослого организма. Напомним, что мезодермальные сомиты подразделяются на дерматом, склеротом и миотом. Первый из названных зачатков даст соединительнотканьные клетки (фибробласты) дермы кожи, второй — клетки хряща (хондроциты), третий — поперечнополосатые мышечные волокна. Следовательно, конечный результат развития отдельных эмбриональных закладок предопределен или детерминирован. Для обозначения предопределенности, необратимости дифференцировки в эмбриогенезе используют термин «детерминация». Некоторые эмбриологи отождествляют с понятием детерминации совокупность факторов, обуславливающих закономерный характер формообразовательных процессов, или же воздействие одной части зародыша на другие его части, побуждающие эти последние к прохождению в подходящих условиях фрагмента пути своего нормального развития.

Степень предопределенности путей дальнейшего развития конкретной части зародыша в ходе эмбриогенеза меняется. Так, опыты по разделению, сращиванию или перемешиванию бластомеров на стадии дробления показали, что у видов с радиальным (регуляционным) типом дробления бластомеры нескольких поколений, если их изолировать и поместить в подходящие условия, проявляют тотипотентность (равнонаследственность), т. е. развиваются в полноценный организм. У многих гидромедуз, например, клетки тотипотентны до стадии 32 бластомеров. Равнонаследственность клеток обнаружена у кроликов на стадиях 2 и 4 бластомеров. У мышей нормальный ход развития воспроизводится как из отдельных бластомеров, так и из нескольких объединенных зародышей. В последнем случае кратного увеличения структур и частей не наблюдалось. За равнонаследственностью и тотипотентностью клеток зародышей человека до стадии 2—4 бластомеров говорят случаи рождения двух, трех, четырех однояйцевых близнецов. Одна двойня приходится примерно на 80, тройня на 6400 и четверня на 512 000 родов.

На стадии бластулы клетки уже не проявляют свойства тотипотентности, однако способны к переопределению (трансдетерминации) пути дальнейшего развития. Опыты, выполненные на зародышах амфибий, показали, что перекрестные пересадки участков экто- или мезодермы приводят к изменению направления дальнейшего развития в соответствии с новым положением.

Результаты аналогичных пересадок на стадии гастролы свидетельствуют об утрате способности клеточного материала к трансде-

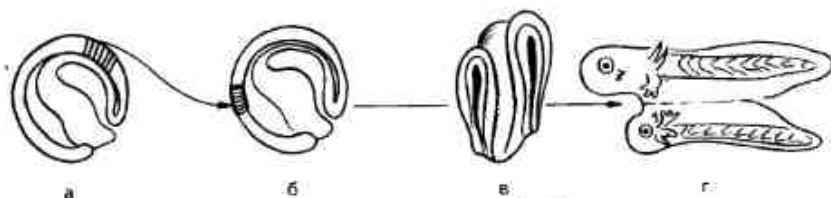


Рис. 88. Первичная эмбриональная индукция у амфибий.

а — материал донора (участок дорсальной губы бластопора); б — трансплантация материала донора на брюшную сторону зародыша-реципиента; в — образование второй нервной трубки; г — образование второго зародыша.

терминации (см. 6.5.1). Таким образом, лабильная детерминация путей развития, наблюдаемая на ранних стадиях, сменяется стабильной детерминацией.

По мере прохождения зародышем последовательных стадий эмбриогенеза происходит ограничение или даже утрата отдельными зачатками потенций к изменениям в нескольких направлениях, т. е. имеет место канализация развития.

На любой из стадий эмбриогенеза зародыш представляет собой целостность, что обуславливает взаимосвязь и взаимосогласованность развития отдельных его частей. Дифференциация и детерминация осуществляются на фоне интеграции всех проявлений развития в единый сбалансированный процесс. Изменение потенции отдельных частей к развитию происходит не случайно, а в зависимости от положения этих частей в преобразующемся зародыше в ходе эмбриогенеза в целом. Такая интеграция делает результаты развития определенными не только в деталях, но и в целом.

6.5.1. Эмбриональная индукция

Большое значение в упорядочении хода эмбриогенеза принадлежит эмбриональной индукции. Начало принципиальному изучению этого явления положил опыт Г. Шпемана и Г. Мангольд, результаты которого были опубликованы в 1924 г. В нем дорсальная губа бластопора, подлежащая в нормальных условиях эктодерме, развивающейся в структуры нервной системы, из зародыша гребенчатого (непигментированного) тритона на стадии ранней гаструлы вырезалась и пересаживалась под эктодерму брюшной стороны, дающую в дальнейшем эпидермис кожи зародыша примерно той же стадии развития обыкновенного (пигментированного) тритона (рис. 88). В итоге на брюшной стороне зародыша-реципиента возникали сначала нервная трубка и другие компоненты комплекса осевых органов — хорда, сомиты, а затем формировался дополнительный зародыш. Наблюдения за распределением пигментированных и непигментированных клеток показали, что ткани дополнительного зародыша формируются почти исключительно из клеточного материала реципиента.

Приведенные данные убедительно доказывают, что в ходе эмбриогенеза некоторые части зародыша выполняют роль ин-

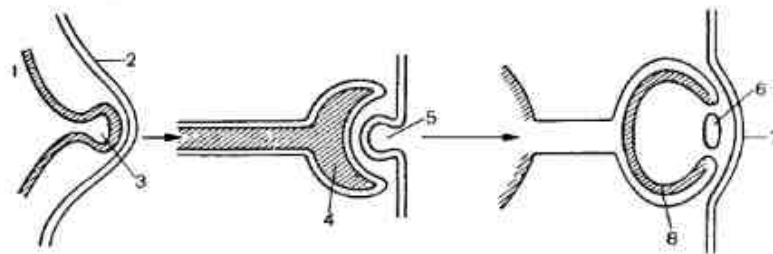


Рис. 89. Индукция хрусталика глаза.

1 — передний мозг; 2 — эктодерма; 3 — глазной пузырек; 4 — глазной бокал; 5 — зачаток хрусталика; 6 — хрусталик; 7 — роговица; 8 — сетчатка.

дукторов или организаторов (по терминологии Г. Шпемана), намечающих пути развития других частей. Явление эмбриональной индукции состоит в побуждении к развитию в определенном направлении одних структур зародыша в результате воздействия на них других структур, возникающих на более ранних стадиях.

Отдельные примеры индукционных воздействий ограниченного характера, например образование хрусталика из эктодермы под действием зачатка глаза (рис. 89), были известны и ранее. Значение результатов опыта Г. Шпемана и Г. Мангольд состоит в установлении факта первичной эмбриональной индукции, т. е. первого шага в цепи последовательных (вторичных, третичных) индукционных процессов в дальнейшем развитии.

Дорсальная губа бластопора, представляющая по своим потенциям хордо-мезодермальный зачаток, является первичным индуктором и организатором у амфибий. У рыб ему соответствует дорсальный край бластодиска, у птиц — первичный узелок.

Зачаток бластопора у амфибий возникает в области серого серпа. Если небольшой участок кортикального слоя цитоплазмы яйцеклетки лягушки из области названной структуры пересадить на брюшную сторону другого зародыша, то у последнего индуцируется дополнительная нервная система. Можно предположить, что клеточный материал дорсальной губы бластопора наследует свойства первичного организатора, которые были каким-то образом запрограммированы еще на уровне яйца.

Многочисленными исследованиями, выполненными в 20—30-х годах текущего столетия, показано, что в условиях эксперимента индукцию развития эктодермы в направлении нервной системы вызывают многие факторы — вытяжки из разных органов беспозвоночных и позвоночных животных, тканей растений, неорганические вещества.

Наряду с этим было установлено, что существуют «специфические индукторы», т. е. вещества, оказывающие индуцирующее действие в ничтожных концентрациях, и различающиеся по конечному результату своего действия. Так, экстракт из печени млекопитающих индуцирует главным образом мозговые структуры, а из костного мозга — мезодермальные. При совместном воздействии обоих индукторов формировался зародыш почти нормального вида. В тканях куриных зародышей

высокоактивные индукторы относятся к классу белков или нуклеопротеинов.

В развитии многих зачатков выявляются цепи последовательных индукций. Так, описана индукция глазным бокалом хрусталика, хрусталиком и даже взрослым глазом роговицы. Продолговатый мозг индуцирует развитие слухового пузырька, а последний — хрящевую капсулу. В отличие от первичной эмбриональной индукции, результатом которой служит образование дополнительного зародыша, примеры, описанные выше, относятся к тканевому и органному уровню структурной организации. В основе таких межорганных и межтканевых индукций лежат, по-видимому, не химические, а контактные воздействия одних клеток на другие.

Важным обстоятельством служит то, что в нормальном развитии индуктор оказывает соответствующее действие лишь в отношении зачатков, которые характеризуются восприимчивостью. Способность эмбрионального зачатка к восприятию индукционного стимула называется компетенцией. Таким образом, индукционные процессы в эмбриогенезе происходят благодаря приобретению одними частями свойств индукторов, а другими — свойства компетентности.

В парах элементов «индуктор — компетентный зачаток» содержание изменений, провоцируемых индуктором, зависит от внутренних потенциалов зачатка. Так, зачаток бедра задней конечности цыпленка пересаживали под эпителий зачатка конечного (дистального) отдела крыла.

Из трансплантата под влиянием эпителия, в норме индуцирующего конечный отдел крыла, из презупттивного материала бедра сформировались дистальные структуры, из ноги — стопа, фаланги пальцев.

Современные исследования показали, что действие индуктора не воспринимается одиночными клетками, причем клетки в трехмерном скоплении изменяются быстрее, чем будучи распластаны тонким слоем. Чем больше масса индуцируемого зачатка, тем активнее в нем происходит дифференцировка частей.

Такие характеристики эмбриогенеза, как тотипотентность частей зародыша на достаточно ранних стадиях, прогрессивное ограничение путей развития зачатков, явление нарастающей дифференциации, о которых шла речь выше, хорошо согласуются с наличием цепей индукционных процессов. При этом закономерная смена индукторов и состояний компетентности могут служить инструментом детерминации последовательных этапов развития: от значительных (например, формирование комплекса осевых органов) до ограниченных объемов органа или клеточной группы.

Наблюдения показывают, что зачаток почти любого органа проходит в своем развитии две фазы. В фазе зависимой дифференцировки его судьба во многом зависит от действия индукторов и внешнего окружения. С определенного момента зачаток вступает в фазу независимой дифференцировки и осуществляет закономерный цикл преобразований даже при изменении внешних условий. Трансплантация зачатка в нетипичное окружение

в 1-й фазе приведет к трансдифференцировке, во 2-й — не вызовет изменения пути развития.

Представления о смене организаторов и состоянии компетенции зачатков как факторах детерминации последовательных этапов развития структур не противоречит положению о том, что на любой стадии организм является целостностью, а не мозаикой органов и частей. Целостность обуславливается системой связей между отдельными элементами зародыша, характеристики которой закономерно изменяются. Лишь условно можно говорить об одних частях зародыша как об индукторах, а о других — как о реагирующих элементах. В процессе развития, включаясь в разные системы связей, «индукторы и реакторы» (по терминологии И. И. Шмальгаузена) постоянно меняются ролями. Факторы, обуславливающие закономерный характер итога развития в целом и на отдельных этапах, возникают по мере дифференцировки зародыша благодаря взаимодействию результатов этой дифференцировки.

Типы взаимозависимостей, наблюдаемых в индивидуальном развитии (онтогенетические корреляции) рассматриваются в 7.12.5.

6.5.2. Изменения клеток и клеточных комплексов в эмбриональном развитии

В ходе эмбрионального развития изменения наблюдаются на всех уровнях структурной организации зародыша.

К типичным преобразованиям клеточных комплексов относятся местные утолщения или обособления пластов, образование складок, объединение или распад клеточных масс, сгущения клеток или их концентрация вокруг каких-либо структур.

В пользу участия указанных преобразований в формообразовательных процессах говорят многие факты. Так, сгущение мезенхимных клеток предшествует образованию зародышевых кровеносных сосудов, хряща, кости или мышечной ткани. Клетки из зачатка глаза развиваются в сетчатку, находясь в трехмерном скоплении, и в пигментный эпителий, будучи распластанными. Собственно, это и происходит в результате превращения глазного пузыря в глазной бокал при нормальном развитии.

Механизмы, обуславливающие зависимость формообразовательных процессов от преобразований клеточных комплексов, пока не выяснены. Они могут способствовать или затруднять диффузию веществ, изменять характер контактных взаимодействий.

Важная роль в эмбриогенезе принадлежит пролиферации, перемешиванию, избирательной сортировке, дифференцировке, гибели клеток зародыша.

Клеточное размножение (пролиферация) лежит в основе развития всех органов. Благодаря ему достигается определенная масса тканей. В отдельных зачатках делящиеся клетки могут располагаться без видимого порядка или концентрироваться в особых матричных зонах. Последнее наблюдается, например, в за-

чатке центральной нервной системы, где митозы происходят только в клеточном слое, прилежащем к нейроцеллю. В отдельных случаях от матричной зоны зависит дальнейшая судьба клетки. Так, в развивающемся головном мозге млекопитающих к концу эмбрионального периода образуются в дополнение к первичной матричной зоне, упомянутой выше, вторичные матричные зоны, в частности в мозжечке. В таких зонах образуются только мелкие короткоотростчатые нервные клетки, обеспечивающие межнейрональные связи внутри отдельных нервных центров.

Активные клеточные перемещения в эмбриогенезе обеспечиваются, главным образом, благодаря механизму амёбного движения. Траектория задается, по-видимому, особенностями рельефа поверхности, по которой клетка движется, путем так называемой контактной ориентировки. Некоторые типы клеток перемещаются по градиенту концентрации химических веществ (хемотаксис), однако этот механизм ориентации встречается редко.

Двигательная активность служит целям доставки клеточного материала в нужную область зародыша. Так, клетки, выселяющиеся из ганглиозной пластинки, мигрируют в зоны развития чувствительных и вегетативных нервных узлов, надпочечников, хрящей жаберных дуг и их производных. В отдельных случаях контакты по ходу движения определяют конечную судьбу клеток. Например, для развития симпатических нервных клеток необходим контакт с определенным участком мезодермы во время движения клеток-предшественниц из ганглиозной пластинки в область локализации симпатических узлов.

Явление избирательной сортировки состоит в выделении и объединении клеток одного зачатка из смеси, содержащей клетки разных зачатков. Оно распространяется на клеточный материал как зародышевых листков, так и отдельных органов. Процесс объединения сходных клеток носит, по-видимому, вероятностный характер. Межклеточные контакты образуются случайно, однако связи однотипных клеток отличаются большей устойчивостью. Значение избирательной сортировки в развитии заключается в окончательном упорядочении положения клеток в клеточных комплексах. Злокачественно перерожденные клетки не отделяются из смеси с нормальными клетками, что может лежать в основе их прорастания в различные ткани и органы.

Дифференцировке клеток принадлежит в процессе развития особая роль. Благодаря ей возникают устойчивые типы клеток, специализированные к выполнению разных функций. Дифференцированные клетки нередко характеризуются сложной морфологией (нервные клетки, палочки и колбочки сетчатки). Фундаментальной чертой, однако, по которой клеточные типы отличаются друг от друга, служит образование ими типоспецифичных белков, а также веществ иной химической природы, например углеводной. Так, в мышцах синтезируется сократительный белок миозин, в фоторецепторах — зрительный белок опсин, в эритроцитах — гемоглобин. От

наличия этих белков зависит функциональная специализация клеток многоклеточного организма.

Наряду с типоспецифичными белками клетки, принадлежащие одной ткани, синтезируют некоторое число общих для них тканеспецифичных белков. Все клетки, независимо от тканевой и органной принадлежности, образуют клеточные белки, обеспечивающие проявления жизнедеятельности, общие для всех клеток.

В настоящее время не вызывает сомнения, что синтез отдельных белков контролируется определенными генами, а полный набор генов, за редким исключением (например, безъядерные эритроциты млекопитающих), идентичен в клетках разных типов. Генетические основы клеточной дифференцировки объясняет гипотеза дифференциальной активности генов. Согласно ей различия в спектре белков, образуемых дифференцируемыми клетками, отражают различия в наборе активных генов. В клетках любого направления специализации выделяются как бы три группы активных генов: 1) контролирующие фундаментальные процессы жизнедеятельности клеток (например, энергетические) и активные во всех живых клетках; 2) обуславливающие сходные черты клеток одной ткани (например, возбудимость мембраны нервных клеток, наличие у них устойчивых отростков); 3) контролирующие черты, специфичные для клеток конкретного типа, активность которых лежит в основе, например, морфологических и цитофизиологических различий групповидных нейронов мозжечка, гагантопирамидальных нейронов коры большого мозга.

Главный механизм клеточной дифференцировки, согласно современным представлениям, сводится к избирательному блокированию — деблокированию или инактивации — активации отдельных генов или их групп. Способы достижения перечисленных состояний генов интенсивно изучаются, однако все еще далеки от понимания. Большая роль принадлежит, по-видимому, изменению физико-химических свойств хроматина, которое во многом зависит от характера взаимодействия ДНК, гистоновых и негистоновых белков.

В ходе дифференцировки клеток зачатка зародыша наблюдается последовательная смена активных генов. Удобным объектом для демонстрации этого явления служат гигантские политенные хромосомы клеток некоторых органов насекомых, например дрозофилы. Зоны таких хромосом, содержащие активные гены, на которых интенсивно синтезируется РНК, выглядят как вздутые. В зависимости от стадии развития и тканевой принадлежности клетки распределение пuffed по длине хромосомы варьирует (рис. 90).

По мере дифференцировки число активных генов в клетке, по-видимому, прогрессивно снижается. Так, из 40 тыс. генов генома морского ежа на стадии бластулы активно примерно 30 тыс., гаструлы и личинки — 12—15, у взрослых животных — 3—5 тыс. генов.

Регуляция генной активности клеток зародыша в процессе развития достаточно сложна и во многом неясна. Регуляторные влияния

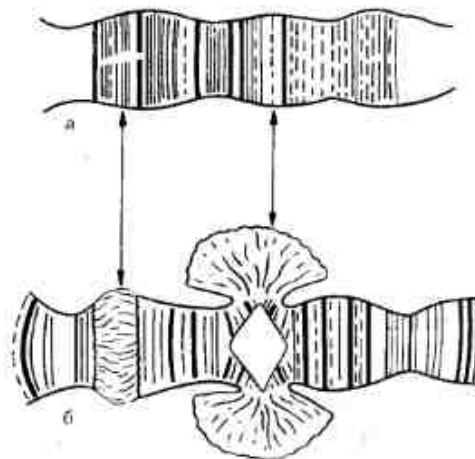


Рис. 90. Пуффы хромосомы.
а — неактивный участок хромосомы; б — участок хромосомы с двумя пуфами.

плеча курицы зоны закономерно гибнущих клеток размещены в определенных местах.

В других случаях роль клеточной гибели менее понятна. Например, на известной стадии развития многих центров головного мозга млекопитающих закономерно погибает более половины клеток. При этом среди гибнущих клеток есть и такие, отростки которых уже установили контакт с органом-мишенью.

6.5.3. Морфогенез

В эмбриогенезе осуществляются интенсивные формообразовательные (морфогенетические) процессы. Благодаря им организм в целом и его отдельные части, с одной стороны, приобретают форму, типичную для взрослого состояния, а с другой — форма конкретных зачатков закономерно изменяется в ходе развития¹.

Примером морфогенеза служит процесс формирования парных конечностей позвоночных (рис. 91).

Первым идентифицируемым морфологическим проявлением этого процесса является образование почки конечности. Ее формирует сгущение мезенхимных клеток, мигрировавших из париетального листка боковой пластинки мезодермы, покрытое утолщенным слоем эпидермиса. Довольно рано выявляется ориентация зачатка конечности

¹ Исторически термин «морфогенез» был предложен для обозначения преобразований формы структур надклеточного уровня. В настоящее время его используют также в отношении формообразовательных процессов на клеточном, субклеточном и доклеточном (сборка вирусов и фагов) уровнях. Здесь этот термин употребляется в первоначальном, более узком значении.



Рис. 91. Формирование (морфогенез) конечности эмбриона человека.

а — почка передней конечности (длина зародыша 12 мм); б — кисть и предплечье (длина зародыша 15 мм); в — изменение формы зачатка руки (длина зародыша 17 мм); г — кисть и предплечье (длина зародыша 20 мм); д — кисть и предплечье (длина зародыша 25 мм); е — кисти плода (длина 52 мм).

относительно главных осей тела зародыша. У амфибий, например, почки передних конечностей направлены вершинами вниз и назад. Морфогенетические преобразования зачатка заключаются первоначально в его уплощении в виде «лопатки» или «пластинки», неровности краев которой соответствуют будущим пальцам. Внутри зачатка образуются уплотнения мезенхимных клеток, которые, дифференцируясь, приобретают способность к синтезу вещества хряща. Хрящевые закладки в дальнейшем преобразуются в скелетные элементы. На этом этапе формируются основные отделы конечностей — плечевой и тазовый пояса, плечо или бедро, элементы предплечья, голени, кисти, стопы. Как уже отмечалось, в преобразованиях хрящевых закладок конечностей известную роль играет закономерная гибель части клеток.

Существует определенная временная последовательность образования закладок разных отделов конечности. В целом проксимальные части скелета возникают раньше дистальных. В процессе формирования закладок основных отделов наблюдаются закономерные перемещения клеточных комплексов в виде сгибания, вращения. Мышцы образуются из материала нижних краев миотомов, врастающего (амфибии) или мигрирующего (высшие позвоночные) в зачаток конечности.

В развитии конечности важное место принадлежит межтканевым индукционным взаимодействиям. С одной стороны, мезенхимные клетки, воздействуя на эпидермис, побуждают его к утолщению, с другой — именно эпидермис обуславливает преобразование формы зачатка — в случае удаления его может подавляться расчленение мезенхимы на хрящи. Так, при пересадке эпителиального покрова

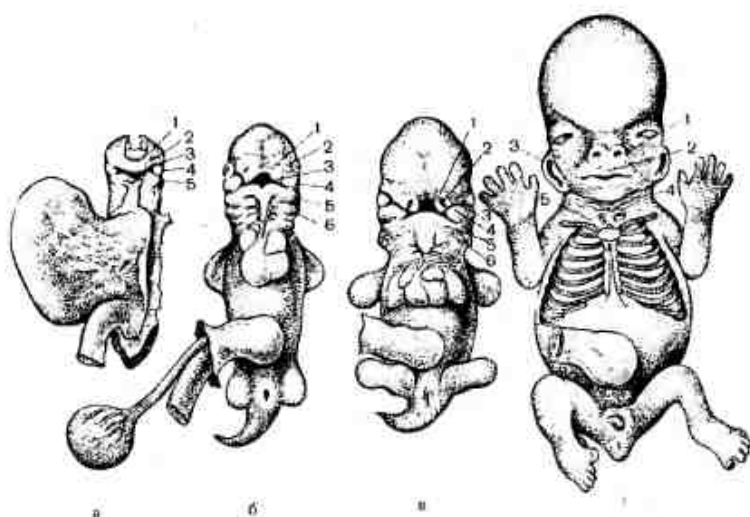


Рис. 92. Формирование (морфогенез) лица.

а — эмбрион длиной 3,5 мм: 1 — лобный отросток; 2 — носовая пластина; 3 — ротовая пластина; 4 — верхнечелюстной отросток; 5 — нижнечелюстная дуга; 6 — эмбрион длиной 6,5 мм: 1 — лобный отросток; 2 — носовая ямка; 3 — рот; 4 — верхнечелюстной отросток; 5 — нижнечелюстная дуга; 6 — подязычная (гиондная) дуга; б — эмбрион длиной 9 мм: 1 — лобный отросток; 2 — боковой носовой отросток; 3 — носогонимная бороздка; 4 — верхнечелюстной отросток; 5 — нижняя челюсть.

зачатка крыла на зачаток ноги курицы вместо ноги возникает крылоподобная структура. Для выяснения общих закономерностей морфогенеза интересны результаты опытов по развитию добавочных конечностей у хвостатых амфибий при подсадке им под кожу между зачатками передней и задней конечности инородных тканей, например слухового пузырька. Развитие передней или задней добавочной конечности зависит от того, подсаживается ли ткань-стимулятор ближе к передней или задней собственной конечности. Приведенные результаты позволяют предположить наличие различающихся по морфогенетическим потенциям «территорий» передней и задней конечностей», локализация которых в развивающемся организме точно определена. Сложный характер преобразований сопровождает развитие лица и ротовой полости.

Развитие лица и ротовой полости (рис. 92) начинается образованием в месте контакта передней кишки и эктодермы ротовой ямки. Часть дорсальной стенки ротовой ямки развивается в зачаток передней доли гипофиза, который соединяется с зачатком задней доли гипофиза. Последняя является производным промежуточного мозга. Вход в ротовую яму у зародышей млекопитающих сначала представляет отверстие, ограниченное пятью выступами: верхним непарным (лобный), двумя парными верхними (верхнечелюстные отростки) и двумя парными нижними (нижнечелюстные отростки). Последние, срастаясь, образуют нижний край ротового отверстия. В формировании верхнего края ротового отверстия участвуют верхнечелюстные отростки, которые срастаются с боковыми

носowymi и со средним лобным отростками, возникающими в результате преобразования лобного выступа. На среднем лобном отростке образуется поперечный носовой валик — зачаток кончика носа. Наружные носовые отверстия возникают из обонятельных ямок, а крылья носа — из боковых носовых отростков. Задняя стенка первичной ротовой полости прободается и соединяется с кишкой. На внутренних поверхностях верхнечелюстных отростков появляются небные отростки. Срастаясь, они разделяют первичную ротовую полость на собственно ротовую и носовую. В это же время из материала среднего лобного отростка образуется носовая перегородка. Края небных отростков срастаются между собой и нижним краем носовой перегородки, вследствие чего небо приобретает окончательное строение.

Зубы являются производными эктодермы (эмаль) и мезенхимы (пульпа, дентин).

Язык образуется первоначально как выступ нижней стенки кишки между челюстной (мандибулярной) и подязычной (гиондной) дужками.

6.5.4. Факторы интеграции процессов развития

Развитие зачатка конечности, лица, ротовой полости убедительно показывает, что видное место в морфогенетических процессах принадлежит преобразованиям отдельных клеток и клеточных комплексов. Главные типы таких преобразований были рассмотрены ранее (см. 6.5.2). Отметим только, что для выполнения ими формообразовательных функций клеточные изменения должны характеризоваться избирательностью в смысле места, времени проявления и степени выраженности.

Описательная и экспериментальная эмбриология дает много примеров тому, что в процессе развития в зависимости от зачатка и стадии наблюдается именно избирательная пролиферация, миграция, дифференцировка, сортировка, гибель клеток. Важнейшая задача современной биологии развития состоит в том, чтобы вскрыть природу факторов пространственно-временной упорядоченности изменений клеточного материала зародыша, обуславливающей закономерный морфогенетический результат.

Ранние представления об индивидуальном развитии отражены в двух взаимоисключающих концепциях — преформизме и эпигенезе.

Напомним, что сторонники концепции преформизма считали, что структура будущего организма во всех деталях представлена (предобразована, преформирована) в половых клетках родителей. Согласно их воззрениям, процесс развития заключается в росте частей зародыша без их новообразования. Укреплению позиций преформизма на рубеже XVII—XVIII веков способствовали успехи микроскопической анатомии, открывшей совершенно новый мир микроскопических структур. Однако в силу ограниченности технических возможностей первых микроскопов в то время нередко допускались ошибки в интерпретации получаемых данных.

Концепция эпигенеза исходит из принципа постепенности развития, в ходе которого происходит усложнение структуры организма. Серьезным экспериментальным обоснованием эпигенеза стали результаты наблюдений К. Ф. Вольфа (1734—1794) над развитием зародыша курицы. Установив, что зачатки кишечника и нервной системы первоначально представлены пластинами и лишь затем приобретают форму трубок, он показал процесс формообразования. Важный вклад в укрепление позиций эпигенеза внесли результаты исследований К. М. Бэра (1792—1876), который обнаружил единство плана строения зародышей разных позвоночных, правильно описал яйцеклетку млекопитающих и человека, дал доказательства преемственности последовательных стадий развития и усложнения организации зародыша.

Вместе с тем он не разделял представлений о том, что закладки на ранних стадиях эмбриогенеза бесструктурны. По К. М. Бэру, индивидуальное развитие не является ни преобразованием, ни новообразованием, но преобразованием структур.

Пolemика между преформистами и эпигенетиками вновь оживилась в конце XIX века. Согласно теории не о п р е ф о р м и з м а, выразителем которой является В. Ру (1850—1924), считается, что в яйце находится не зародыш как таковой, но каждая часть будущего взрослого организма представлена соответствующим участком яйца, причем каждый участок может развиваться лишь в определенную часть этого организма, таким образом, между участками яйца и взрослого организма существует взаимно однозначное соответствие, и эти участки обладают одинаковой степенью упорядоченной сложности. Согласно теории «зародышевой плазмы», в трехмерной архитектуре оплодотворенного яйца заключен эскиз упорядоченной сложности взрослого организма.

Опыты Г. Дриша (1867—1945) на морских ежах, показавшие возможность развития целого организма из отдельных blastomeres, позволили ему принять противоположную теорию (н е о э п и г е н е з а). Признание этой теории привело Дриша к витализму. Он считал, что пространственное разнообразие и упорядоченность в развивающемся организме происходит под действием особого нематериального фактора — энтелехии.

Как преформизм, так и эпигенез, даже с учетом фактов, установленных генетикой и молекулярной биологией, не отражают действительной сути процесса развития. Конечно, в эмбриогенезе осуществляется эволюционно обусловленная программа развития, характерная для организмов определенного биологического вида. Эта программа отражена в структурах оплодотворенной яйцеклетки. Последнее, однако, нельзя понимать так, что гены служат зачатками признаков или что все признаки взрослого организма в той или иной форме непосредственно представлены в зиготе. Вместе с тем на каждом из очередных этапов развития организм приобретает новые качественные характеристики. Это не означает, что в ходе эмбриогенеза происходит новообразование структур вне связи с общим ходом развития. В плане достижения конечного морфогенетического результата одинаково важны наследственная предопределенность пути развития, свойства

генотипа как системы взаимодействующих генов и условия, в которых развитие происходит. Ярким примером этому служит, в частности, формирование признаков пола (см. 5.2.9).

Развитие сложной формы, закономерной внутренней архитектуры органов и частей многоклеточного организма происходит в результате согласованных изменений большого числа клеток. Возникает вопрос о природе механизмов интеграции изменений на клеточном и тканевом уровнях, составляющих основу преобразования органов и организма в целом в нормальном развитии. То, что эти механизмы не выводятся из поведения отдельных клеток, следует, например, из такого опыта. Путем определенных воздействий можно зачаток головного мозга тритона превратить в смесь клеток. Со временем в подходящих условиях за счет избирательной сортировки клеток восстанавливаются с достаточной степенью приближения к нормальному зачатки глаз, внутреннего уха и др., которые, однако, расположены в совершенном беспорядке.

По отношению к отдельным закладкам зародыш в целом является как бы средой, в которой происходят их преобразования. Для обозначения зависимости последних от свойств этой среды эмбриологи ввели понятие «поля», заимствовав его из физики.

Концепция «морфогенетического поля» как фактора пространственно-временного упорядочения и интеграции процессов развития в эмбриогенезе разрабатывалась в отечественной биологии А. Г. Гурвичем (1874—1954), Н. К. Кольцовым (1872—1940). Наличие поля означает, что в развивающейся структуре действует простой ряд сил, правильно распределяющихся в пространстве. Таким образом, зародыш воспринимается как силовое поле, в пределах которого обнаруживаются разности потенциалов. Природа последних, по Н. К. Кольцову, разнообразна. Они могут быть электрическими, температурными, гравитационными. Суммарное поле зародыша образуется путем наложения полей отдельных клеток и их комплексов. Переход к очередной стадии эмбриогенеза сопровождается перераспределением разностей потенциалов и изменением результирующего поля, что влияет на формообразовательные процессы. Слабым звеном рассматриваемой концепции является вопрос о материальной природе носителей поля, оказывающих влияние на морфогенез конкретных закладок, например передней и задней конечности позвоночных.

Гипотеза «морфогенетического поля» представляет собой теоретическое построение, которое не противоречит главным фундаментальным открытиям экспериментальной эмбриологии, в частности, таким, как явление эмбриональной индукции. В свете гипотезы «поля» интересны данные американского биолога Ч. М. Чайлда (1869—1954), положенные им в основу теории физиологических или «аксиальных» (осевых) градиентов, согласно которой существуют закономерные различия в уровне обмена веществ, тестируемом по напряженности окислительно-восстановительных процессов и некоторым другим показателям, в разных зонах зародыша, т. е. своего рода градиенты метаболической или физиологической активности. Так, в яйцеклетке лягушки выявляется отчетливый

анимально-вегетативный градиент, сохраняющийся и после оплодотворения. В зиготе высокая активность метаболических процессов обнаруживается также вдоль спинной стороны яйца к области серого серпа. Для бластулы, кроме анимально-вегетативного, обнаруживается дорсовентральный градиент с зоной высокой активности в области дорсальной губы бластопора. В процессе гаструляции уровень активности в области бластопора повышается, а в области анимального полюса падает. С началом нейруляции зона высокой физиологической активности переходит в область зачатка хвоста. По мере развития зародыша система градиентов усложняется. Нарушения естественных градиентов внешними воздействиями приводят к выраженным отклонениям в развитии.

Следует отметить, что физиологические или метаболические градиенты совпадают с основной осью и плоскостью симметрии зародыша, а полюсы активности — с зонами эмбриональных организаторов. Это допускает предположение об их упорядочивающей роли в эмбриогенезе. Изменение системы градиентов в ходе развития может отражать преобразование зародыша как целого во времени.

6.5.5. Влияние внешней среды на развитие организма

На любом этапе онтогенеза организм существует в единстве с окружающей средой. Эмбриогенез в этом отношении не является исключением.

Норма отношений организмов определенного биологического вида и среды обитания складывается в процессе эволюции. Развитие одних видов происходит в широком диапазоне условий, тогда как другие виды могут развиваться при ограниченных колебаниях параметров среды. Для организмов любого вида существуют минимум, оптимум и максимум необходимых условий развития.

По замечанию К. А. Тимирязева, каждый организм в процессе своего развития предъявляет к среде определенные «требования». Последние в зависимости от стадии онтогенеза изменяются, причем их использование организмом связано с его перестройкой. Так, у зародышей костистых рыб первичным органом дыхания служит сосудистая сеть стенки желточного мешка, у личинок сомовых, ведущих придонный образ жизни, эту функцию выполняет грудной плавник. Во взрослом состоянии функция дыхания переходит к жабрам.

В связи с задачей управления эмбриогенезом особый интерес представляет действие на зародыш не обычных по природе и чрезмерных по силе факторов, а колебания естественно встречающихся факторов (температура, влажность, атмосферное давление, излучения, газовый состав среды).

Так, в зависимости от температуры процессы развития замедляются или интенсифицируются. Например, яйца лягушки из одной кладки за один и тот же период при 20°C развиваются в зародыши с сформированным хвостом, а при 15°C — достигают лишь стадии нейрулы. Предполагают, что большое значение для нормального хода эмбриогенеза

имеет температурный градиент, создаваемый наседкой в яйце: температура верхней половины яйца на 2—3°C выше, чем нижней.

Роль газового состава среды, в которой осуществляется развитие, иллюстрирует пример с аскаридой. При прекращении доступа к эмбриону кислорода развитие прекращается.

Общим правилом служит то, что под действием света из сине-фиолетовой части спектра эмбриональное развитие многих видов животных ускоряется, а из красной — замедляется.

Хотя на любой стадии зародыш развивается лишь при сохранении связи с внешней средой, в эволюции фактически каждого вида выработались приспособления, обеспечивающие тот или иной уровень автономности эмбриона по отношению к условиям среды. Автономизация онтогенеза, освобождение от прямого действия факторов среды на развивающийся организм соответствует прогрессивному направлению эволюции (см. 7.8.3). Приспособления, обуславливающие такое освобождение, разнообразны и проявляются уже в строении яйцеклеток. Наибольшей эффективности они достигают у высших позвоночных животных, особенно у млекопитающих.

В процессе эмбриогенеза меняются не только «требования» зародыша к среде, но и его реакция на внешние воздействия. В частности, закономерно наблюдаются критические периоды, которые отличаются большой восприимчивостью эмбриона к действию внешних факторов. Такая повышенная чувствительность обнаруживается по отношению к факторам различной природы, т. е. она лишена специфичности.

Положение критических периодов на временной шкале эмбриогенеза соответствует поворотным моментам развития — началу гаструляции у низших позвоночных, имплантации бластоцисты в слизистую оболочку стенки матки у млекопитающих. Вне критических периодов процесс развития характеризуется устойчивостью.

6.5.6. Нарушение эмбриогенеза

Нарушения естественного хода эмбриогенеза приводят к формированию уродств или пороков развития. Пороками развития называют стойкие отклонения в строении органа (рис. 93) или целого организма (рис. 94), приводящие к функциональным расстройствам. Врожденные пороки встречаются у животных разных типов структурно-функциональной организации, включая человека. Причины, механизмы и пути профилактики их изучает наука *тератология*, которая представляет собой пограничную область между эмбриологией, генетикой и медициной.

По данным ВОЗ пороки развития имеют место у 1—2% людей. Некоторые из них особенно часты. Так, дивертикул подвздошной кишки и удвоение мочеточников обнаруживаются примерно у 4% новорожденных.

Пороки развития заключаются в отсутствии органа или его части (аплазия), недоразвитии органов (гипоплазия), уменьшении массы тела (гипотрофия), непропорциональном увеличении

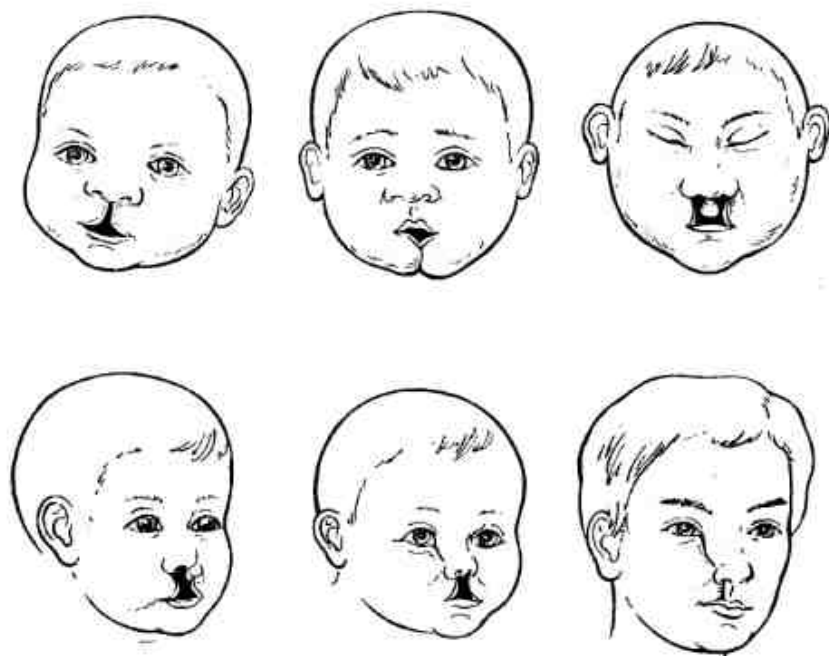


Рис. 93. Нарушения процесса формирования органов и частей тела.
а — незаращение верхней губы и твердого неба.

массы органа (гипертрофия), увеличении длины тела (гигантизм), нетипичной локализации группы клеток или органа в организме (гетеротопия, эктопия), нарушении дифференцировки тканей (гетероплазия), сужении (стеноз) или отсутствии (атрезия) канала или отверстия, сохранении эмбриональных структур (персистирование).

В зависимости от причины, приведшей к неправильному развитию, различают пороки генетической, экзогенной (внешней) и комбинированной (мультифакториальной) природы.

В основе пороков генетической природы лежат мутационные изменения наследственного материала (см. 5.3). Экзогенные пороки возникают в связи с действием на зародыш повреждающих внешних факторов. Некоторые из таких пороков являются фенотипами определенных генетических пороков.

Причиной мультифакториальных пороков служит неблагоприятное сочетанное действие на процесс развития генетических и экзогенных факторов. Воздействия, приводящие к порокам, называются **тератогенами**.

Непосредственной мишенью действия неблагоприятных факторов могут быть половые клетки, а также зародыш на разных стадиях

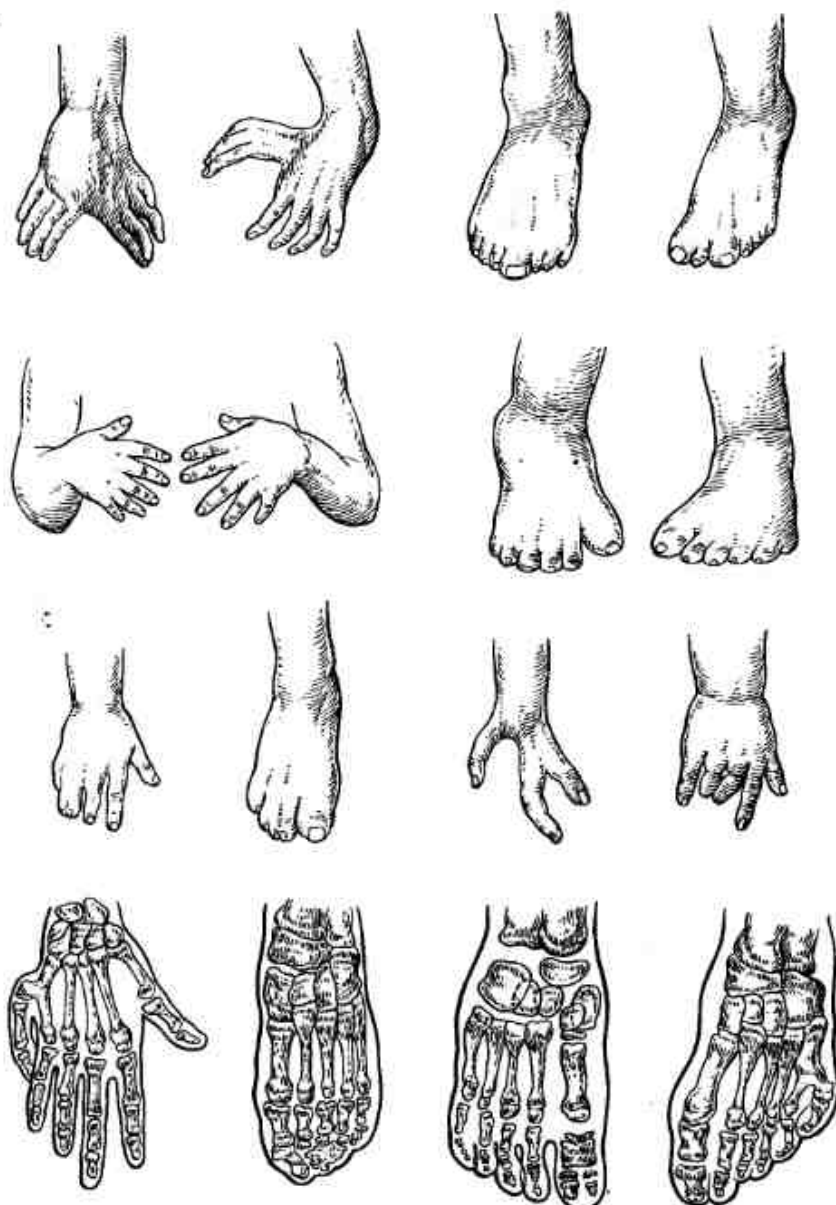


Рис. 93. Продолжение.

б — аномалии развития конечностей.

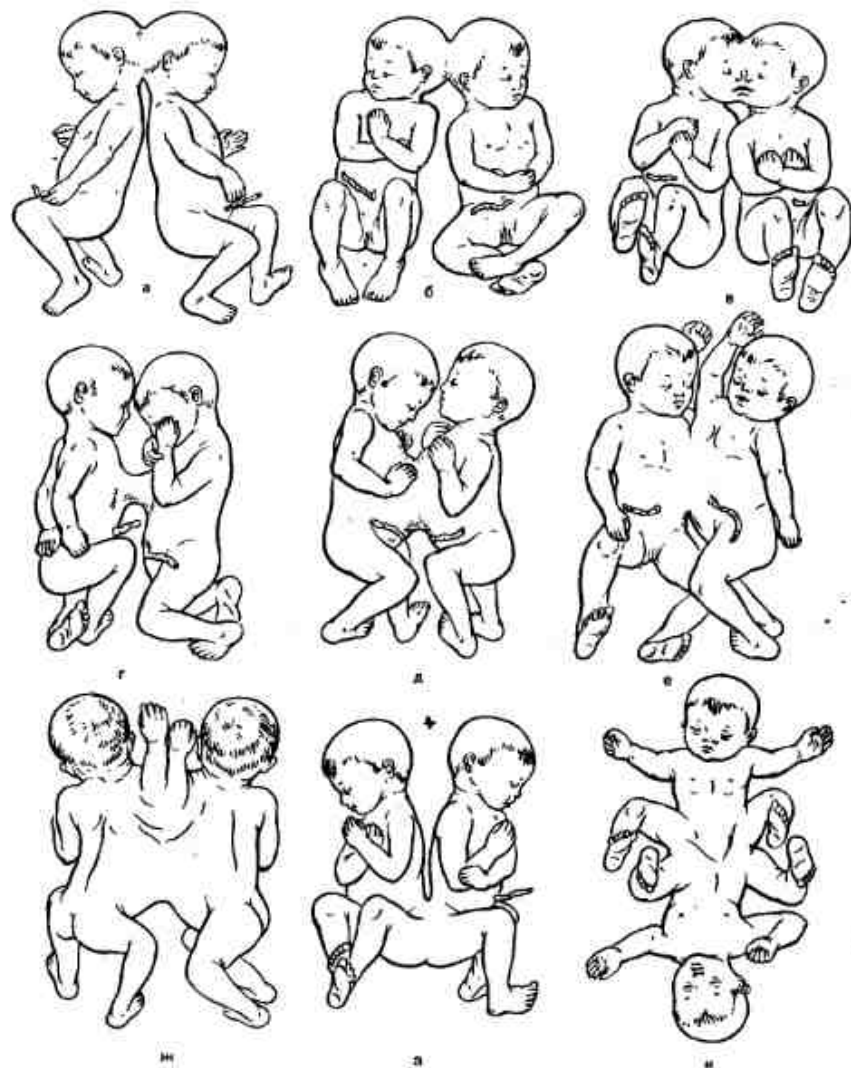


Рис. 94. Двойные уроды.

а, б, в — срастание головок; г, д, е — срастание грудных клеток; ж, з, и — срастание тазовых областей.

эмбриогенеза. В первом случае говорят о гамеопатиях, во втором — об эмбриопатиях.

Первичные пороки возникают под действием тератогенных факторов, вторичные являются осложнениями первичных пороков. Так, водянка головного мозга представляет собой вторичный порок и развивается как осложнение первичного порока — атрезии водопровода мозга.

Выраженность тератогенного действия неблагоприятных факторов

изменяется в зависимости от стадии эмбриогенеза. Раннимость зародыша возрастает в критические периоды.

Как уже отмечалось, у млекопитающих и человека критические периоды с наибольшей чувствительностью к действию патогенных агентов соответствуют стадиям имплантации эмбриона и развития плаценты. Так, у крыс при действии наркотических средств, эфира, рентгеновских лучей первый максимум смертности зародышей приходился на 4-й день развития, т. е. предимплантационный период. Второй максимум смертности наблюдается на 10—12-й день эмбриогенеза, т. е. на критический период развития плаценты. Все отклонения от нормального развития зародыша в это время связаны с нарушением плаценты. Преобладающей формой нарушений являются расстройства кровообращения.

Характерной особенностью повреждений зародышевого развития служит их однотипность, проявляющаяся в том, что действие различных тератогенных факторов приводит к сходным отклонениям. Однотипность аномалий объясняется общностью молекулярных основ нарушения роста, дифференцировки и морфогенеза.

6.5.7. Внутриматочное развитие человека

Пренатальное развитие человека можно разделить на начальный период (1-я неделя развития), зародышевый период (2—8-я неделя развития) и плодный период, завершающийся рождением ребенка. Возраст плода при рождении составляет 266 ± 7 дней.

После овуляции примерно на 14-й день с момента начала последнего менструального цикла яйцеклетка попадает в маточную трубу, где спустя 24 ч происходит оплодотворение. В течение первых 3 сут развития оплодотворенное яйцо перемещается по трубе, проходя при этом стадию дробления. На 4-й день образуется бластоциста (см. рис. 95), которая на 6-й день после овуляции прикрепляется к поверхности слизистой оболочки стенки матки, а на 7-й день — имплантируется в слизистую оболочку. На этой стадии на вентральной стороне зародышевого диска различима энтодерма в виде тонкого слоя клеток, появляется полость амниона.

В это время питание зародыша зависит от веществ, проникающих из слизистой оболочки путем диффузии. На 14-й день начинается образование плаценты и в то же время образуется желточный мешок. Примерно на 16-й день появляется первичная полоска и начинается формирование зародышевой мезодермы. С 16-го по 21-й день образуется нервная пластинка, которая превращается в нервную трубку. Одновременно происходит сегментация мезодермы на сомиты, а во внутрizarодышевой мезодерме образуются полости перикарда и внутрizarодышевой целом. Возникают закладки сердца, щитовидной железы, почечных сосудов. Питание зародыша все в большей степени зависит от веществ, поступающих из крови матери.

Зародышевый период характеризуется быстрым ростом (рис. 96), дифференцировкой зачатков основных органов и формированием внешних признаков. Зародыш в возрасте 3 нед имеет длину около 2 мм.



Рис. 95. Зародыш человека на стадии бластоцисты.

1 — зародышевый узелок; 2 — трофобласт

через желточный мешок и ножку зародыша. В ножке сомита обособляются скопления клеток, представляющие собой зачатки канальцев предпочки.

Между 21-м и 32-м днями после овуляции длина зародыша составляет 3,5 мм, число сомитов достигает 25 пар. В это время завершаются ранние стадии развития сердца и устанавливается односторонний ток крови через него. Хорошо видны зачатки рук, зачатки ног только начинают развиваться, отчетливо различима хвостовая почка. Появляются 3 пары висцеральных дуг. В нефротоме развиваются канальцы первичной почки.

В возрасте около 31 дня после овуляции зародыш достигает 7,5 мм в длину. На этой стадии хорошо различимы зачатки рук и ног. Каждый зачаток руки можно разделить на кистевой и плечевой сегменты. В зачатке ноги дифференцировка выражена слабее.

В возрасте около 6 нед зародыш достигает в длину приблизительно 12 мм. На этой стадии можно различить 5 первичных отделов мозга. Особенно больших размеров достигают зачатки переднего и промежуточного мозга, формируются тимус, паращитовидные железы. Идет гистогенез пищеварительного тракта. В это время отчетливо выражена половая дифференцировка гонад.

С 5-й и до конца 8-й недели (рис. 97) развитие человеческого зародыша характеризуется ростом и дифференцировкой органов. Восьминедельный зародыш имеет длину около 40 мм и массу около 5 г. В период между 6-й и 8-й неделями общий вид зародыша изменяется, намечаются черты лица и он начинает обнаруживать больше сходства с человеком. Обособляется шея, голова становится круглой, возникают зачатки наружного уха и носа. Глаза смещаются с боковых поверхностей кпереди и сближаются, появляются веки. Конечности становятся длиннее, четко намечаются и оформляются все их отделы.

В нем насчитывается 10 сомитов, нервная трубка замкнута почти на всем протяжении вплоть до заднего мозгового пузыря и остается открытой лишь на переднем и заднем концах. В незамкнутой части нервной трубки намечаются передний, средний и задний мозговые пузыри.

Хорда еще не полностью отделена от лежащей под ней энтодермы. Передняя, средняя и задняя кишка различимы. От задней кишки отходит аллантоис. Пупочные вены и артерии следуют за аллантоисом по ножке зародыша в плаценту. К этому сроку сердце начинает сокращаться. Между двумя слоями боковой пластинки мезодермы образуется целом. Устанавливается замкнутое кровообращение



Рис. 97. Плод человека.

а — 8 нед; б — 9 нед; в — 10 нед; г — 11 нед; д — 12 нед; е — 16 нед.

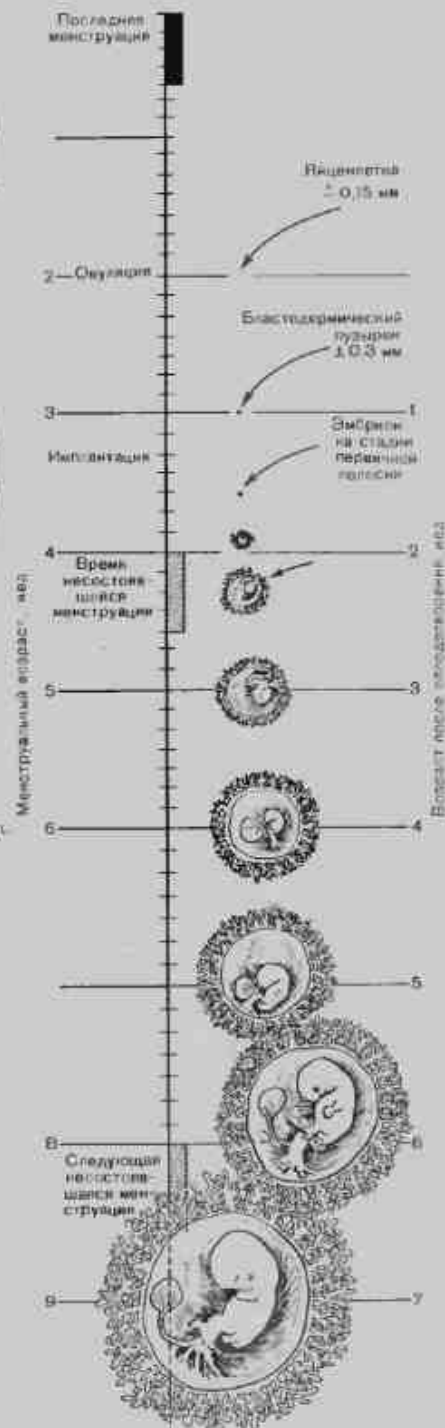


Рис. 96. Истинные размеры эмбрионов человека в зависимости от срока развития.

Хорошо развиваются пальцы, особенно на руках. Хвост почти незаметен.

В переднем отделе мозга начинается рост больших полушарий. Происходит дальнейшая дифференцировка секреторных компонентов вторичной почки. Первичная почка в значительной степени дегенерирует, но на протяжении части зародышевого периода, по-видимому, функционируют обе почки. Начинается образование надпочечников.

К 8-й неделе завершается дифференцировка зачатков гонад в мужские или женские половые железы, например в первых уже отчетливо видны семенные каналы.

К концу 8-й недели завершается зародышевый период развития. Практически все основные структуры и системы органов дифференцированы. Плодный период, начинающийся с 9-й недели, характеризуется ростом структур, их дальнейшей дифференцировкой и началом функционирования.

Родившийся ребенок некоторое время связан с находящейся в матке плацентой при помощи пупочного канатика. Акушер, помогающий при родах, обычно перерезает канатик, предварительно наложив на него зажим, однако, если зажим не наложен, то пупочные кровеносные сосуды сами сокращаются, прерывая кровообращение между новорожденным и плацентой. Пупочные сосуды лишены иннервации, но просвет их быстро закрывается в результате сокращения мышечных стенок в ответ на действие механических, химических и температурных раздражителей внешней среды. Заращение пупочных сосудов происходит в течение нескольких недель, а функционировать они перестают уже через несколько минут после рождения.

Глубокие и резкие изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем происходят после рождения. В тот момент, когда ток крови по пупочным сосудам прекращается, плацента перестает выполнять дыхательную и выделительную функции.

Первый вдох — необходимое условие начала постнатальной жизни. Дыхание стимулируется действием недостатка кислорода и избытка углекислоты в крови на дыхательные центры головного мозга.

6.6. ПОСТЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ. РОСТ ОРГАНИЗМА

После выхода организма из яйцевых оболочек начинается постэмбриональное (постнатальное) развитие. Начальная его стадия или ранний постнатальный онтогенез у животных с прямым развитием характеризуется интенсивным ростом органов и частей организма, установлением definitivaльных пропорций тела (рис. 98), переходом функциональных систем на режим взрослого организма.

Рассмотрим более подробно процесс роста. Рост проявляется в прогрессивном увеличении массы и размеров организма. Хотя названные показатели могут изменяться благодаря накоплению неорганических веществ (рост скелета) или воды (увеличение массы

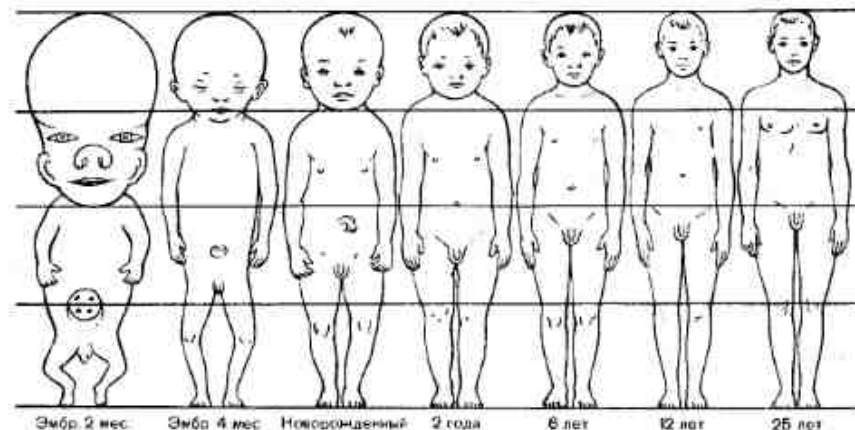


Рис. 98. Пропорции тела человека в эмбриогенезе и после рождения.

растения), рост в эмбриональном и раннем постнатальном развитии происходит прежде всего вследствие прироста органического вещества (протоплазмы).

У беспозвоночных рост нередко обусловливается увеличением размеров клеток, сопровождающимся их полиплоидизацией (см. 5.3.6). Таким образом растут личинки насекомых, некоторые круглые черви. Более распространен пролиферационный рост, в основе которого лежит клеточное деление. Если каждая из образующихся в результате деления дочерних клеток вновь вступает в митотический цикл, число клеток возрастает в геометрической прогрессии:

$$N_n = 2^n,$$

где N — количество клеток; n — номер очередного деления.

Ситуация, близкая к описанной, наблюдается в эмбриональном и раннем постнатальном периодах индивидуального развития.

В других случаях одна из дочерних клеток делится, а вторая дифференцируется, что дает линейное нарастание числа клеток:

$$N_n = 2n.$$

Это, например, характерно для эпидермиса кожи. Пролиферация здесь приурочена к внутренним клеточным слоям эпителиального пласта, откуда дифференцирующиеся клетки смещаются в поверхностные слои, где ороговевают и гибнут.

В процессе индивидуального развития показатели роста меняются. У многих животных рост приурочен к определенным стадиям онтогенеза. Такой тип роста называется ограниченным или определенным. В период активного роста скорость последнего пропорциональна массе организма:

$$W = k^t,$$

где W — скорость роста единицы массы (скорость удельного роста); k — коэффициент скорости роста; t — время.

Однако, начиная с определенного этапа, скорость роста, как правило, снижается. Монотонное снижение скорости роста у человека прерывается в возрасте 13—15 лет, соответствующем периоду полового созревания — пубертатный скачок роста.

Прирост в большей степени выражен в эмбриональных и малодифференцированных тканях. Так, в первые 10—12 сут после рождения у морской свинки ежедневно прирост массы тела составляет 5%, начиная с 17—18 сут — 4%, а с 45 сут — 1%. Поэтому рост большинства организмов описывается кривой S-образной формы.

Существуют организмы, например рыбы, которые растут на протяжении всей жизни. Но и у этих животных по достижении половозрелого состояния скорость роста уменьшается. Такой тип роста называют неограниченным или неопределенным.

Рост целого организма представляет собой интегральную величину и складывается из множества частных проявлений роста. Пространственная организация роста отличается сложностью, но носит закономерный характер. Для каждой стадии онтогенеза можно выделить свои градиенты роста разных частей организма. От нее в значительной мере зависят видовые особенности формы организмов.

Показатели роста, с одной стороны, контролируются генетически, а с другой — зависят от условий, в которых происходит развитие. Довольно просто устанавливается зависимость роста от питания. В «голодные» годы наблюдается задержка роста. Это заключение иллюстрируют, например, данные по динамике массы и длины тела школьников г. Штутгарта за период с 1911 по 1953 г. Если с 1920 по 1940 г. отмечалось увеличение названных показателей, то в последние годы второй мировой войны выявилась обратная тенденция. Перемена условий питания в лучшую сторону обычно сопровождается интенсификацией роста, и организм как бы «наверстывает упущенное». Показано влияние на рост и развитие людей в дорепродуктивной стадии постнатального онтогенеза всего комплекса социально-экономических факторов, окружающих ребенка, включая жилищные условия, долю расходов на ребенка в семейном бюджете.

О наличии генетического контроля роста говорит прежде всего тот факт, что размеры организма служат видовым признаком. Для людей показаны определенные половые и расовые отличия в реакции на изменение условий жизни, влияющих на развитие. Так, рост девочек более устойчив к недоеданию, чем рост мальчиков. Длительное голодание в детстве приводит у европейца к уменьшению длины тела без нарушения пропорций. У японца в описанных условиях происходит относительно удлинение туловища и укорочение ног, а у африканца — наоборот.

Пути генетического контроля роста разнообразны. Важное значение в опосредовании влияния генотипа принадлежит гормонам, особенно вырабатываемым гипофизом, щитовидной и половыми железами. Большая заслуга в разработке вопросов влияния эндокринных желез на

рост и развитие организма в постнатальном периоде принадлежит М. М. Завадовскому (1891—1957)¹.

В последнее время обнаружен особый класс химических соединений — регуляторов клеточной пролиферации и роста, среди которых привлекают внимание кейлоны. Последние являются естественными тканеспецифичными ингибиторами митотического деления. Белковое вещество фактор роста нервов специфически интенсифицирует пролиферацию клеток-предшественниц нейронов спинномозговых и симпатических узлов, а также рост зрелых симпатических нервных клеток. Обнаружены также факторы роста эпидермиса, кроветворной ткани.

6.7. СТАРОСТЬ И СТАРЕНИЕ.

СМЕРТЬ КАК БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЯВЛЕНИЕ

Старость — представляет собой закономерную стадию индивидуального развития, по достижении которой организм приобретает определенные изменения во внешнем виде и физическом состоянии.

Старость наступает в пострепродуктивном периоде онтогенеза, однако начало угасания репродуктивной функции или даже ее полная утрата не могут служить нижней границей старости. Так, менопауза у женщины определяет окончание репродуктивного периода ее жизни. Вместе с тем к моменту достижения менопаузы большинство внешних и внутренних признаков далеко не достигают уровня типичного для старых людей. С другой стороны, многие изменения, выраженные в старости, начинаются задолго до снижения репродуктивной активности. Это относится как к физическим признакам (поседение волос), так и к функциям отдельных органов. Например, у мужчин снижение секреции мужских половых гормонов гонадами и повышение секреции гонадотропных гормонов гипофиза, что характерно для старого организма, начинается вскоре после 25 лет.

Наблюдения в лабораторных условиях показали, что яйцекладка может снижать продолжительность жизни. У плодовых мух, например, девственные самки живут дольше самок, участвующих в спаривании. Аналогичная закономерность обнаружена в отношении мышей. Интересны в этом плане данные, касающиеся человека. Одинокие в целом живут меньше, чем вступившие в брак, однако овдовевшие и разведенные характеризуются, в среднем, меньшей продолжительностью жизни, чем одинокие.

Различают хронологический и биологический (физиологический) возраст. Согласно современной классификации, основанной на анализе средних показателей состояния организма, людей хронологический возраст которых достиг 60—74 лет, называют пожилыми, 75—89 лет — старыми, свыше 90 лет — долгожителями. Точное определение биологического возраста затруднено

¹ М. М. Завадовский был инициатором создания кафедр биологии в медицинских вузах и первым профессором кафедр общей биологии I и II Московских медицинских институтов.

тем, что отдельные признаки старости появляются в разном хронологическом возрасте и характеризуются различной скоростью нарастания. Кроме того, изменения даже одного параметра, коррелирующего с возрастом, подвержены значительным половым и индивидуальным колебаниям. Так, если исходить из такого показателя, как упругость кожи, то один и тот же биологический возраст достигается женщиной примерно в 30 лет, а мужчиной в 80. С целью определения биологического возраста, что необходимо для суждения о скорости старения, пытаются использовать «батарей тестов» — совокупность многих характеристик, закономерно изменяющихся в процессе жизни. Основу таких «батарей» составляют, по-видимому, сложные функциональные показатели, зависящие от согласованной деятельности нескольких систем организма. В этом убеждают результаты поисков тестов старения. Например, скорость прохождения нервного импульса, которая зависит от состояния нервного волокна, снижается в интервале 20—90 лет на 10%, тогда как жизненная емкость легких, определяемая координированной работой нервной и мышечной систем, — на 50%.

Состояние старости в биологическом понимании достигается благодаря изменениям, составляющим содержание процесса старения. Эти изменения распространяются на все функциональные системы и обнаруживаются на любом из уровней структурной организации особи — молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном. Суммарный результат многочисленных частных проявлений старения на уровне целостного организма заключается в нарастающем с возрастом снижении жизнеспособности особи, уменьшении эффективности адаптационных, гомеостатических механизмов. Показано, например, что молодые крысы после погружения в ледяную воду на 3 мин восстанавливают температуру тела примерно за 1 ч. Животным среднего возраста на это требуется 1,5 ч, а старым около 2 ч. В целом это приводит к прогрессивному повышению в процессе старения вероятности смерти. Таким образом, биологический смысл старения заключается в том, что оно делает неизбежной смерть. Последняя же представляет собой универсальный механизм ограничения определенным пределом участия многоклеточных организмов² в репродукции себе подобных. Без смерти не было бы смены поколений — одной из главных предпосылок эволюционного процесса (см. главу 4).

К снижению биологических возможностей организма с возрастом приводят изменения отнюдь не каждого показателя. У человека и

¹ Наступлению биологической смерти нередко предшествует состояние клинической смерти, в котором клетки и ткани сохраняют достаточный уровень жизнеспособности, чтобы организм с помощью определенных воздействий мог быть возвращен к жизни (реанимация).

² Вопрос о потенциальном бессмертии и отсутствии старения у простейших, поставленный на заре экспериментальной геронтологии, требует дальнейшей разработки. Наблюдения над амебами, размножающимися бесполом способом, показали, что выживание клеточной линии, образованной исходно одной клеткой (клона клеток), зависит от условий культивирования. Клон инфузорий, для которых типична смена бесполого размножения и полового процесса, постепенно утрачивал способность к последнему и вымирал.

многих высших позвоночных в процессе жизни приобретает опыт, умение избегать потенциально опасных ситуаций. Интересна в этом плане и система иммунитета. Хотя в целом ее эффективность после достижения состояния зрелости снижается, благодаря «иммунологической памяти» по отношению к некоторым инфекциям старые животные могут оказаться более устойчивыми, чем молодые.

Скорость нарастания и выраженность изменений в процессе старения находятся под генетическим контролем и зависят от условий, в которых происходило предшествующее развитие особи.

В пользу генетического контроля старения говорит то, что максимальная продолжительность жизни является видовым признаком.

У человека выявлена положительная корреляция между длительностью жизни потомков и родителей, особенно матери. Величины продолжительности жизни у однояйцевых близнецов более близки, чем у двуйцевых. Попарные различия составили в среднем 14,5 года для первых и 18,7 года для вторых. Описаны наследственные болезни с ранним появлением изменений, обычно наблюдаемых у старых людей. Так, при синдроме Хатчинсона—Гипфорда (инфантильная прогерия или преждевременное старение в детском возрасте) уже на первом году жизни отмечается задержка роста, рано начинается облысение, на коже появляются морщины, развивается атеросклероз. Половая зрелость, как правило, не достигается, а смерть наступает в возрасте до 30 лет. Указанный синдром характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования.

В лабораторных условиях получены инбредные линии плодовой мухи и мыши, существенно различающиеся по средней и максимальной продолжительности жизни. Гибриды 1-го поколения от скрещивания короткоживущих инбредных родителей живут гораздо дольше. Мухи *Drosophila melanogaster*, гомозиготные по аллелю зачаточных крыльев, имеют меньшую продолжительность жизни, чем мухи дикого типа. Потомки от скрещивания мутантов с мухами дикого типа по рассматриваемому показателю отличаются единообразием и близки к последним. Среди гибридов 2-го поколения от скрещивания таких потомков между собой наблюдается расщепление по признаку продолжительности жизни в отношении 3 (дикий тип) к 1 (мутантный тип). Описанный опыт указывает на прямой генетический контроль продолжительности жизни плодовых мух со стороны локуса, контролирующего развитие крыльев. Первичное звено биохимических нарушений в данном случае не установлено. Как у дрозофилы, так и у мыши описано много примеров влияния отдельных генов на продолжительность жизни животных.

Опыты, имеющие цель выяснить влияние на процесс старения условий жизни, дали в целом положительный ответ, однако вскрыли противоречивый характер этих влияний. Средняя продолжительность жизни увеличивается у некоторых беспозвоночных (планария, дафния, коловратки) и позвоночных животных при ограничении пищевого рациона. В одном из опытов крысам-отъемышам скармливали лишь 46% обычного рациона. Такие

животные жили дольше контрольных крыс и у них позже развивались болезни, типичные для состояния старости, например дегенерация скелетных мышц. Вместе с тем увеличение продолжительности жизни в описываемом опыте происходило вследствие удлинения периода до наступления половой зрелости (ювенильного) при сохранении обычной длительности периода зрелости. Вводя животным преднизолон (синтетический аналог адренокортикостероидов — гормонов коры надпочечников), получали двукратное увеличение продолжительности жизни короткоживущих инбредных мышей и более позднее развитие некоторых биохимических и физиологических изменений, связанных с возрастом. Одновременно происходила задержка роста на 25%. При введении преднизолона мышам долгоживущей линии увеличения продолжительности жизни не отмечалось. В опытах на плодовых мухах продолжительность жизни увеличивали, выращивая личинки при повышенной плотности популяции или в условиях более высокой температуры. В первом случае имаго отличались меньшими, а во втором — большими по сравнению с контролем размерами тела. В обоих случаях, однако, происходило замедление развития на доимагинальных стадиях. Общий вывод о влиянии условий жизни заключается в том, что факторы, замедляющие развитие, способствуют увеличению продолжительности жизни. С этим выводом согласуются наблюдения о существовании положительной корреляции между продолжительностью жизни и длительностью периодов беременности и достижения половозрелого состояния (табл. 21).

Таблица 21. Зависимость продолжительности жизни от длительности периодов беременности и достижения половой зрелости для различных млекопитающих

Организм	Максимальная продолжительность жизни, мес	Длительность беременности, мес	Возраст наступления половой зрелости, мес
Человек	1380	9	144
Индийский слон	840	21	156
Лошадь	744	11	12
Шимпанзе	534	8	120
Бурый медведь	442	7	72
Домашняя собака	408	2	7
Домашний крупный рогатый скот	360	9	6
Макака-резус	348	5,5	36
Кошка	336	2	15
Свинья	324	4	4
Саймири	252	5	36
Овца	240	5	7
Коза	216	5	7
Серая белка	180	1,5	12
Европейский кролик	156	1	12
Морская свинка	90	2	2
Домашний кролик	56	0,7	2
Золотистый хомячок	48	0,5	2
Мышь	42	0,7	1,5

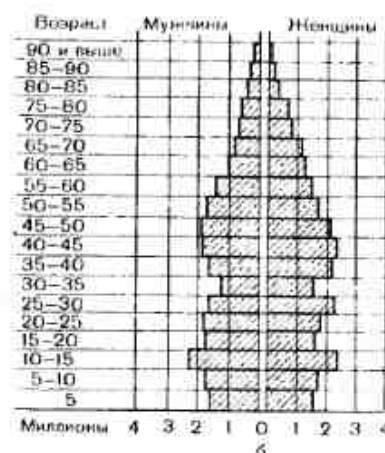
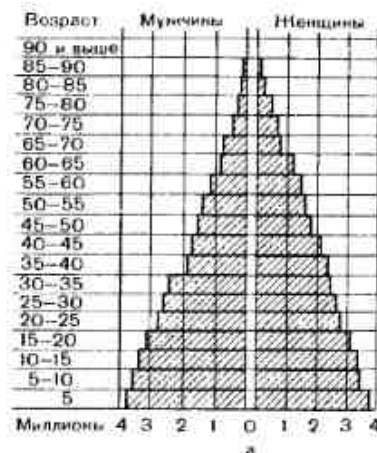


Рис. 99. Возрастной состав населения (XX столетие).
а — в начале, б — в середине столетия.

Учитывая сложный характер влияния генетических и средовых факторов на процесс старения, нелегко ответить на вопрос о том, как долго может жить человек. Разные авторы называют величины от 70 до 200 лет. По-видимому, истинная величина биологической продолжительности жизни укладывается в эти пределы. Если в расчетах исходить из соотношения длительности дорепродуктивного периода онтогенеза и продолжительности жизни, типичного для млекопитающих (5—8-кратное превышение вторым показателем первого), и принять длительность дорепродуктивного периода человека за 20—25 лет, то биологическая продолжительность жизни превышает 100 лет и даже приближается к 150—200 годам. Если же основываться на статистическом анализе показателей смертности в разные возрастные периоды, то интересующая нас величина находится в области 90 лет.

Улучшение социально-гигиенических условий жизни, качества питания, успехи медицины обусловили существенный подъем в экономически развитых странах средней продолжительности жизни в текущем столетии (рис. 99). В настоящее время средняя продолжительность жизни в экономически развитых странах составляет 71,1, а в развивающихся странах — 52,2 года. При этом женщины живут в среднем на 3—5 лет дольше.

6.7.1. Изменения органов и систем организма млекопитающих и человека в процессе старения

Рассмотрим кратко изменения, происходящие в различных органах и функциональных системах человека по окончании репродуктивного периода (рис. 100).

Как правило, после 50 лет у человека возникают стойкие внешние

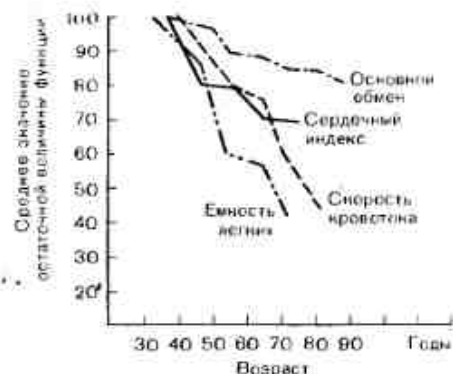


Рис. 100. Возрастные изменения жизненных функций человека.

Изменения в системе пищеварения заключаются в потере зубов, снижении уровня пищеварительных соков.

Начиная примерно с 40-летнего возраста, отмечается прогрессивный подъем артериального давления. Закономерные изменения наблюдаются в стенках сосудов: в них откладывается холестерин и происходят другие превращения, снижающие эластичность и искажающие реакции на различные стимулы. Как правило, развивается разрастание соединительной ткани.

В старости снижается интенсивность фильтрации в почечных клубочках, а также обратное всасывание веществ из фильтрата в почечных канальцах. Функциональные изменения в почках происходят не изолированно, а в тесной связи с изменениями в других системах, особенно сердечно-сосудистой и эндокринной.

Функциональные расстройства в дыхательной системе являются типичными для состояния старости. После 40-летнего возраста наблюдается уменьшение жизненной емкости легких.

Изменения со стороны мышц носят распространенный характер. Они регистрируются в гладкой, скелетной мускулатуре и сердечной мышце. С возрастом снижается сила сокращений, быстрее наступает утомление (например, скелетных мышц). Мышцы становятся расслабленными и вялыми.

В приведенных выше примерах такие показатели, как упругость кожи и частичное поседение волос изменяются с возрастом довольно монотонно. В отношении других (уровень артериального давления, жизненная емкость легких, сила сокращения поперечнополосатой мышцы) изменения носят пороговый характер и начинаются примерно в возрасте 35—45 лет.

Сложный характер носят возрастные изменения органов эндокринной системы. Синтез гормонов гонадами, а также щитовидной железой, надпочечниками снижается, тогда как некоторые гормоны гипофиза, например гонадотропные, образуются в большем

проявления старения кожи. Появляются рубцы, пигментные пятна, бородавки и родинки, а также морщины, которые образуются из-за потери подкожного жира. Уменьшается число потовых желез, что делает кожу более сухой и шершавой. Происходят структурные изменения коллагена кожи, приводящие к снижению ее эластичности. Кожа становится дряблой. Другие характерные внешние признаки — это выпадение или поседение волос на голове. Поседение в популяции начинается в возрасте менее 30 лет и не зависит от исходного цвета волос.

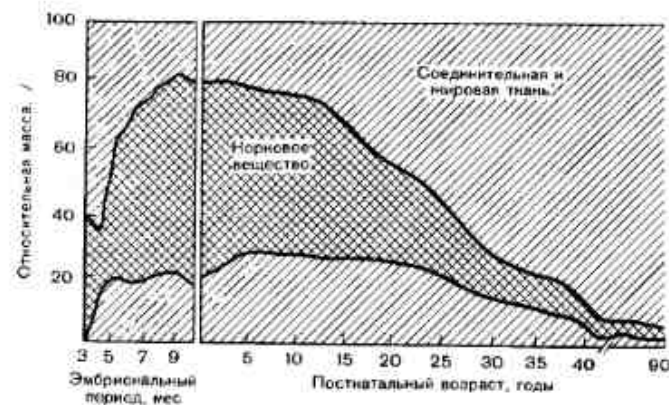


Рис. 101. Возрастные изменения тимуса человека.

количестве, при этом изменяются не только показатели синтеза гормонов, но и чувствительность к ним клеток органов-мишеней. В отношении гормонов щитовидной железы, коркового и мозгового вещества надпочечников, инсулина этот показатель у старых людей повышен.

С возрастом заметно изменяются иммунные реакции организма. За гуморальный иммунитет ответственны В-лимфоциты, образующиеся у млекопитающих, по-видимому, в костном мозге и вырабатывающие антитела, специфичные по отношению к носителям чужеродной генетической информации — антигенам. Образование Т-лимфоцитов связано с вилочковой железой (тимусом). Они ответственны за клеточный иммунитет, например за отторжение трансплантата. Некоторые Т-лимфоциты участвуют в реакциях гуморального иммунитета.

К старости отмечается ослабление реакций как гуморального, так и клеточного иммунитета. Функциональные возможности иммунной системы закладываются в связи с функционированием тимуса, который подвергается обратному развитию по достижении зрелого возраста (рис. 101). Нарушение хода развития этой системы путем удаления тимуса, например у мышей, приводит к сокращению продолжительности жизни животных.

К старости, по-видимому, складываются условия, когда иммуокомпетентные клетки ошибочно вырабатывают антитела против собственных антигенов организма. Такими ошибочно реагирующими лимфоцитами могут быть мутантные клетки лимфоидной системы. Как известно, число мутантных клеток растет с возрастом. С другой стороны, соматические мутации в клетках различных органов и тканей могут настолько изменять их антигенные свойства, что на них происходит выработка антител. Таким образом, старение сопровождается нарастанием аутоиммунных реакций.

Особенность нервной системы высших позвоночных заключается в том, что предшественники нервных клеток прекращают

деление в конце эмбрионального или в крайнем случае в самом начале постэмбрионального периода. Благодаря этому количество нервных клеток в течение жизни организма может только снижаться. Определение истинных масштабов гибели нервных клеток от рождения до старости затруднено из-за несовершенства методов анализа. В отдельных исследованиях показано, что за 100 лет жизни количество грушевидных нейронов в мозжечке людей уменьшается на 25%. Есть данные о том, что у очень старых мышей в целом головном мозге насчитывается 2 млн. нервных клеток по сравнению с 5 млн. в головном мозге молодых животных. В пользу гибели нервных клеток с возрастом говорят наблюдения о снижении концентрации нервных окончаний, а также нейромедиаторов в различных органах у старых животных и человека. Структура нервных клеток к старости закономерно изменяется. Так, в их цитоплазме накапливается пигмент липофусцин (см. рис. 5, а), количество которого хорошо коррелирует с возрастом. К функциональным изменениям, которые развиваются в процессе старения нервной системы, относятся снижение памяти, нарушения двигательной координации и др.

В старости наблюдается снижение функций практически всех органов чувств. Уменьшается способность глаза к аккомодации, так как слабеют глазодвигательные мышцы и изменяется структура вещества хрусталика. Это ведет к пресбиопии или старческой дальнозоркости. У старых людей хрусталик часто мутнеет — развивается катаракта. Острота зрения падает.

Снижается чувствительность органа слуха особенно к звуковым волнам высокой частоты. Старый человек хуже различает запах и вкус. У него нарушается чувство равновесия.

Таким образом в процессе старения изменяются функции всех органов, однако эти изменения развиваются в организме неравномерно. Более того, в одном и том же органе старого человека обнаруживаются клетки с разной степенью выраженности изменений или вовсе без них.

6.7.2. Молекулярные и клеточные проявления старения

Старение сопровождается выраженными молекулярными изменениями структуры и функции генетического аппарата клеток разных тканей и органов. Отмечается снижение содержания ДНК и РНК, однако химический состав ДНК существенно не меняется. Изменяются физико-химические свойства белков хроматина клеточных ядер, увеличивается прочность связывания гистонов с ДНК. Последнее может проявляться в репрессии некоторой части генома.

При старении повреждаются все основные молекулярно-генетические процессы — транскрипция и трансляция наследственной информации, репликация и репарация ДНК. Эти повреждения могут быть следствием неизбежных ошибок в ходе синтеза и преобразований макромолекул (см. 5.3.2) или же быть результатом первичных мутационных изменений. Например, синтез белков, контролируемый мутантными генами, обуславливает дефектность их ферментативной или иной функции.

Накопление в старости дефектов макромолекул сказывается на функции клеток. Молекулярные изменения, совместимые с жизнью клеток, могут тем не менее существенно повреждать их функцию и снизить их вклад в физиологические процессы на тканевом, органном и организменном уровнях.

Следует отметить, что дифференцированные клетки разных направлений специализации стареют в деталях по-разному. В нервных клетках и поперечнополосатых мышцах, являющихся долгоживущими, типично накопление липофусцина. В короткоживущих эритроцитах этого не наблюдается и на первый план выступают изменения плазматической мембраны.

Закономерный характер старения отдельных типов клеток и разную продолжительность их жизни трудно объяснить с позиций накопления случайных ошибок. Ряд исследователей связывают старение с программой дифференцировки клеток. Предполагается, что дифференцированные клетки, осуществив до конца программу специализации, утрачивают способность возобновлять некоторые синтезы предшествующих этапов развития, что обрекает их на гибель.

Особо следует остановиться на изменении в процессе старения способности клеток многоклеточного организма к делению. Показано, что в условиях нормального развития потомки каждой клетки проходят ограниченное число клеточных циклов. Так, фибробласты, синтезирующие коллаген, осуществляют 50—60 клеточных циклов, т. е. продолжительность жизни клеточного клона ограничена. Неограниченной способностью к пролиферации характеризуются лишь клетки с измененным наследственным аппаратом, например раковые.

6.7.3. Механизмы старения

Несколько сотен гипотез высказано относительно механизма старения. Многие из них не выдержали проверку временем и представляют в настоящее время исторический интерес. К ним относятся гипотезы, объясняющие старение израсходованием особого ядерного вещества, страхом смерти, утратой некоторых веществ, имеющихся у каждого индивидуума в ограниченной дозе в момент оплодотворения, самоотравлением продуктами жизнедеятельности. Гипотезы, сохраняющие свое научное значение в наши дни, можно объединить в несколько групп.

Согласно стохастическим гипотезам в основе старения лежит накопление «ошибок» и повреждений, случайно (стохастически) возникающих в процессе жизнедеятельности индивидуума на разных уровнях его структурной организации. Сторонники различных вариантов таких гипотез подчеркивают первостепенную роль повреждения в генетическом аппарате (гипотеза накопления соматических мутаций) или же относят первичные повреждения к широкому спектру биологических молекул, включая РНК, ядерные и цитоплазматические белки, липиды клеточных мембран (свободнорадикальная гипотеза, гипотеза повреждения структуры ферментов). Разного рода повреждения возникают вследствие «ошибок» в ходе естественных внутрикле-

точных процессов или в результате действия внешних факторов. Первичные изменения на молекулярном уровне преобразуются в функциональные нарушения на более высоких структурных уровнях.

Согласно программным гипотезам старение детерминировано генетически, т.е. информация о начале и содержании его представлена в геноме клеток. Одна из таких гипотез исходит из признания связи между старением и клеточной дифференцировкой (см. 6.7.2). В пользу запрограммированности старения говорит наличие в природе видов, у которых вслед за размножением бурно нарастают изменения, приводящие животных к гибели. Типичным примером в этом отношении служат тихоокеанские лососи (горбуша, нерка), погибающие после нереста. Пусковой механизм в этом случае связан с режимом секреции половых гормонов. Кастрированная горбуша не нерестится и живет в 2—3 раза дольше.

Программные гипотезы старения основываются на допущении, что в организме функционируют своеобразные «часы», в соответствии с которыми осуществляются возрастные изменения, механизм таких часов точно не установлен. Предположительно, в его основе могут лежать запрограммированное число делений в клоне клеток (см. 6.7.2) или особенности функционирования в онтогенезе определенного органа, например тимуса, который подвергается ранней возрастной инволюции.

Генетические программы развития организмов представляют собой результат эволюционного процесса. Это распространяется и на старение, если оно запрограммировано. На первый взгляд естественный отбор должен благоприятствовать увеличению продолжительности жизни, в связи с чем эволюционная обусловленность старения как механизма, создающего неизбежность смерти, кажется нелогичной. Противоречие преодолевается, если допустить, что старение представляет собой косвенное, хотя и неизбежное следствие естественного отбора. Последний действует в направлении большей приспособленности организма на ранних этапах онтогенеза, отодвигая время проявления неблагоприятных аллелей. Учитывая широкое распространение явления плейотропии, легко представить, что один и тот же ген может контролировать наряду с полезными признаками (например, повышение плодовитости) также и вредные. Подобные гены сохраняются и распространяются в генофондах популяций, если на время нейтрализуются их отрицательные эффекты. Последнее достигается, например, при помощи генов-модификаторов (см. 5.2.6).

Характерен пример с таким наследственным заболеванием, как хорея Геттингтона (пляска святого Витта), типичным симптомом которого служит сильный тремор (дрожание) головы и конечностей. Симптомы его проявляются обычно в возрасте 35—39 лет, причем у мужчин позднее, чем у женщин. Наблюдаемое различие в сроках проявления болезни объясняют тем, что у мужчин, имеющих в сравнении с женщинами большую продолжительность репродуктивного периода, давление отбора против соответствующего признака угасает с возрастом более медленно.

Рассмотренная гипотеза, объясняющая эволюцию старения,

привлекательна также тем, что она отвечает на вопрос о множественных проявлениях старческих изменений одновременно на всех структурных уровнях организации, т.е. практически во всех тканях, органах и функциональных системах. Действительно, отодвигая в онтогенезе время проявления вредных генетических эффектов, естественный отбор должен был их синхронизировать.

Хотя проблема старения интересует науку давно, целенаправленные фундаментальные исследования в этой области начаты сравнительно недавно. Главным стимулом работ в этом направлении служат настоящая демографическая ситуация и прогноз изменения возрастной структуры населения планеты на ближайшее будущее. Задача биологии и медицины в такой ситуации состоит в поисках путей предупреждения снижения функциональной активности и поддержания здоровья человека, перешагнувшего возрастной рубеж 55—60 лет.

6.8. РЕГЕНЕРАЦИЯ

Основным свойством жизни является обмен веществ, который, осуществляясь непосредственно на молекулярном уровне, представляет собой основу постоянного обновления в процессе жизнедеятельности структурных элементов организма. В условиях патологии или воздействия травмирующих факторов разрушительные процессы в клетках, тканях и органах нередко интенсифицируются, однако и в этом случае наблюдается та или иная степень восстановления структур. Совокупность процессов, направленных на восстановление снашиваемых или разрушаемых биологических структур называется регенерацией.

Восстановление структур, снашиваемых в процессе нормальной жизнедеятельности организма, направленное на возобновление и поддержание их морфофункциональных показателей, обозначается как физиологическая регенерация. Так, в крови человека циркулирует $25 \cdot 10^{12}$ эритроцитов. Ежедневно замещается около 1% этого количества, а каждые четыре месяца происходит полная смена эритроцитов. Восстановление структур, разрушенных или утраченных вследствие патологических изменений или травмы, называется репаративной регенерацией.

Проявления регенерации классифицируют также, исходя из уровня структурной организации, на котором осуществляется восстановление. Внутриклеточная регенерация охватывает процессы восстановления макромолекул и клеточных органелл. Увеличение числа органелл цитоплазмы достигается, в зависимости от их строения, интенсификацией образования и сборки элементарных структурных единиц (микротрубочки) или же путем деления сохранившихся органелл (митохондрии). После выраженных изменений на восстановление ультраструктурной организации клетки у млекопитающих требуется в среднем примерно 4—7 сут.

¹ Есть все основания включить в круг регенераторных процессов также восстановление отдельных макромолекул, например ДНК (см. 5.3.3). Ликвидацию молекулярных повреждений обычно обозначают термином «репарация».

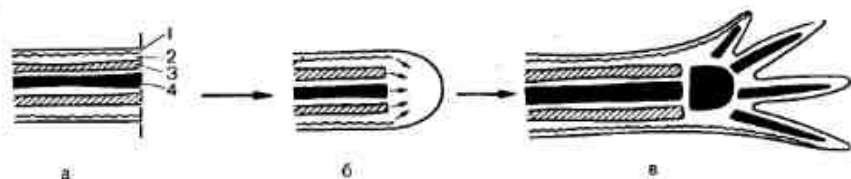


Рис. 102. Схема регенерационного процесса после удаления конечности у аксолотля. а — нанесение травмы; б — образование бластемы; в — регенерированная конечность; 1 — эпидермис; 2 — дерма; 3 — мышцы; 4 — кость.

Восстановление на надклеточных уровнях (тканевый, органнй, организменный) обеспечивается путем новообразования клеток, внутриклеточной регенерации или сочетания обоих названных механизмов.

У человека новообразование (пролиферация) клеток составляет основу физиологической и репаративной регенерации эпидермиса кожи, эпителиального пласта кишки, кроветворной ткани. В нервной системе в связи с утратой нервными клетками способности к пролиферации восстановительные процессы осуществляются, по-видимому, исключительно путем интенсификации функций предшествующих клеток на основе увеличения количества внутриклеточных структур (внутриклеточная регенерация). В печени, почках, легких клетки сохраняют способность к пролиферации, которая к тому же усиливается в случае травмы органа. Вместе с тем в восстановительных процессах в названных органах происходит и внутриклеточная регенерация.

Различают несколько способов регенерации. При эпиморфозе процесс регенерации идет от раневой поверхности. Результатом его является восстановление недостающей части органа, например конечности тритона в ее типичной форме (рис. 102). В известном смысле эпиморфоз заключается как бы в достраивании части до целого. При таком способе старые (культя) и новые (регенерат) ткани разграничены достаточно отчетливо.

При морфаллаксе оставшаяся после ампутации часть органа перестраивается, превращаясь в целый орган, но меньших размеров. Для этого способа характерно не дополнение до целого (надстройка), а перестройка — образование нового целого из остатков старого. Разграничить культу и регенерат при этом не удастся. Такой способ наблюдается, например, в случае регенерации конечности таракана.

Своеобразный способ регенерации в виде регенерационной гипертрофии характерен для восстановления внутренних органов. В этом случае вслед за травмой раневая поверхность заживает рубцом, удаленный участок не отрастает и форма органа не восстанавливается. Вместе с тем благодаря увеличению числа клеток и их размеров масса органа и его функциональный потенциал приближаются к исходным величинам. Таким путем у млекопитающих регенерируют печень, легкие, почки, надпочечник, поджелудочная, слонные, щитовидная железы.

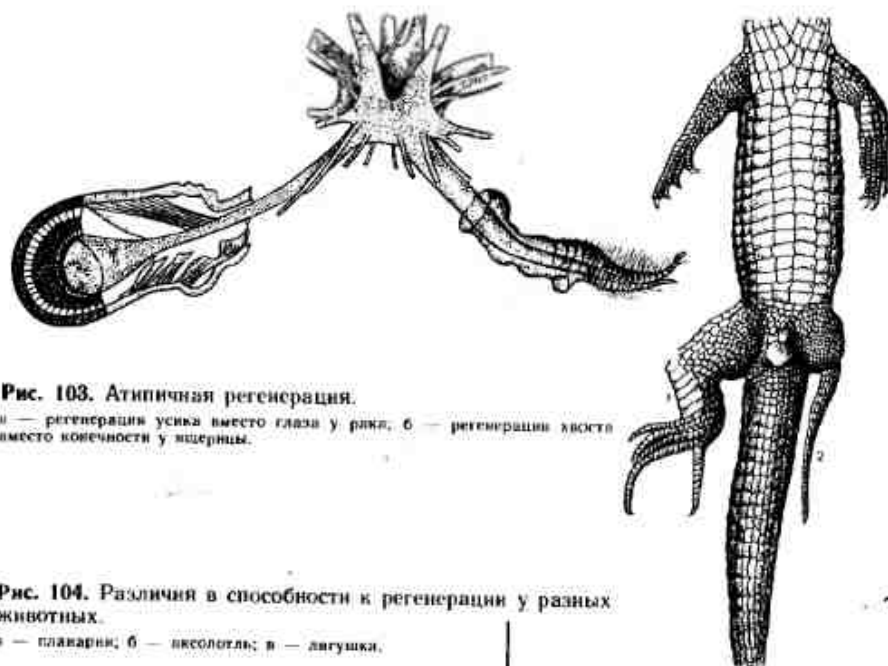
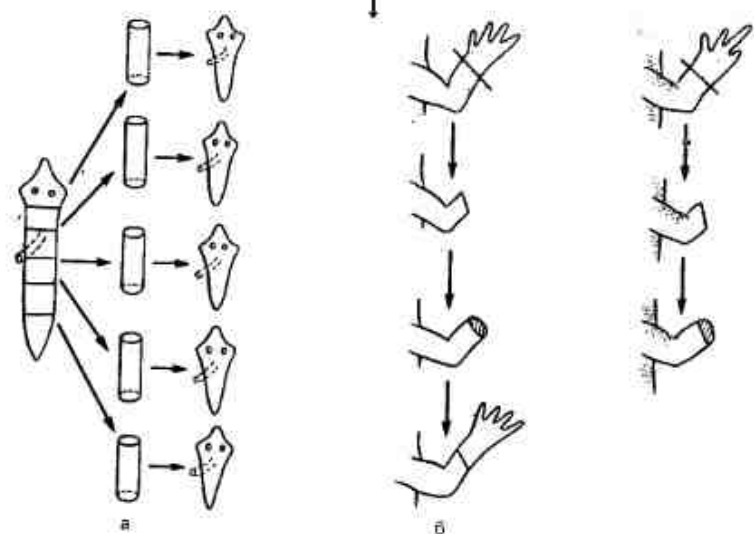


Рис. 103. Атипичная регенерация.

а — регенерация глаза вместо глаза у rays, б — регенерация хвоста вместо конечности у ящерицы.

Рис. 104. Различия в способности к регенерации у разных животных.

а — планария; б — аксолотль; в — лягушка.



В зависимости от способа регенерации клеточные изменения сводятся к пролиферации, дифференцировке, увеличению размеров клеток (гипертрофии). Последнее является морфологическим эквивалентом внутриклеточной регенерации.

Регенерация различается не только по масштабам и способам, но и по конечному результату. Различие между исходным и регенериро-

вавшим органом может быть не только количественным, но и качественным. В одних случаях регенерирует орган, который был удален или разрушен — **гомоморфоз**, в иных на месте удаленного органа развивается другой — **гетероморфоз**. Атипичная регенерация встречается в основном у беспозвоночных. Так, у ракообразных вместо глаза возможна регенерация усика, а у пресмыкающихся — вместо конечности хвоста (рис. 103).

Объем и темпы регенераторного процесса в определенной степени зависят от условий, в которых этот процесс протекает. Стимулирующее влияние на регенерацию оказывают гормоны некоторых эндокринных желез, например щитовидной, гипофиза. Регенерация патологически измененных органов имеет свои закономерности. Стимуляция регенераторного процесса в таких случаях может приводить к обратимости патологических изменений.

Эволюция регенерационной способности. Физиологическая регенерация представляет собой процесс, свойственный всем живым организмам.

Масштабы и способы репаративной регенерации существенно варьируют у представителей групп животных, различающихся систематическим положением (рис. 104). В ходе эволюции отдельных групп организмов повышалась роль одних способов регенерации на фоне снижения роли других. Изменялись и масштабы регенерации. Так, амфибии обладают большей способностью к восстановлению типичной структуры органов, чем круглоротые. У губок, кишечнотелостных и червей регенерация нередко осуществляется в полном объеме — из части восстанавливается целый организм. Ряд биологов выделяют это явление в самостоятельное и называют **соматическим эмбриогенезом**, рассматривая его как вариант вегетативного размножения. У червя планарии, например, целый организм восстанавливается из 1/10 части исходного, а у гидры — из 1/200.

У членистоногих и моллюсков наблюдается регенерация отдельных органов. Низшие представители хордовых способны восстанавливать целый организм из его части (асцидии). Позвоночные в целом имеют суженный масштаб регенерации путем эпиморфоза. Правда, представители амфибий и рептилий могут восстанавливать отдельные органы, например конечности, хвост. Птицы и млекопитающие восстанавливают кожу, кости, мышцы, внутренние органы. Восстановление способом регенерационной гипертрофии, например, позволяет компенсировать потерю 4/5 печени.

6.8.1. Трансплантация

Пересадка органов или тканей от одного животного другому называют **трансплантацией**. Организм, служащий источником пересаживаемого материала, называется **донором**, организм, которому пересаживают материал, — **реципиентом**. Трансплантируемый материал называется **трансплантатом**.

В зависимости от видовой принадлежности донора и реципиента различают **алло-** и **гетеротрансплантацию**

(**ксенотрансплантацию**). В первом случае реципиент получает трансплантат от особи того же вида, во втором — от особи другого. **Аутотрансплантацией** называется пересадка тканей в пределах одного организма.

В силу наличия механизмов иммунологической защиты у высших позвоночных и человека ксенотрансплантация заканчивается рассасыванием трансплантата, а аллотрансплантация проходит успешно лишь у однояйцевых близнецов, которые генетически идентичны. Применение фармакологических препаратов, подавляющих иммунные реакции, повышает вероятность успеха в случае аллотрансплантации органов.

6.9. ГОМЕОСТАЗ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

6.9.1. Понятие о гомеостазе. Роль нервной и эндокринной систем в обеспечении гомеостаза организма

Живой организм, будучи в энергетическом и вещественном плане открытой системой, на любом этапе индивидуального развития существует в единстве со средой обитания. При этом, несмотря на определенные, иногда значительные колебания характеристик среды он сохраняет себя во времени и пространстве как отдельную биологическую единицу, отличающуюся постоянством морфологии, основных функциональных и поведенческих характеристик, физико-химических параметров клеток, тканевой жидкости, крови. Такое положение создается благодаря приспособлению (адаптации) организма к условиям жизни. В ответ на изменения этих условий, если они по степени выраженности совместимы с жизнью, он реагирует собственными изменениями. Биологический смысл последних заключается в устранении или компенсации отклонений со стороны биохимических, функциональных, структурных и прочих показателей и восстановлении должного уровня жизнеспособности. Результатом таких изменений служит не только сохранение в определенных пределах постоянства внутренней среды, но и поддержание целостности организма. Свойство живых форм поддерживать постоянство своей внутренней среды, а также главные черты присущей ему организации несмотря на изменчивость параметров окружающей среды называется гомеостазом¹.

Основу гомеостаза составляют механизмы, сложившиеся в процессе эволюции и поэтому закрепленные генетически. Эффективность механизмов гомеостаза во многом определяется генотипами особей, разнообразие которых в пределах генофонда вида объясняет индивидуальные особенности уровня структурно-функциональной стабильности конкретных организмов, различия их нормы реакции на одно и то же изменение окружающей среды.

¹ Термин «гомеостаз» был предложен первоначально для обозначения свойства постоянства параметров жидких сред организма. В настоящее время наметилась тенденция к более широкому использованию этого понятия, распространению его на такие характеристики, как генетическая конституция, структурные показатели и др.

Так как генотип представляет собой систему генов, сбалансированную по содержанию разнообразной биологической информации, появление в организме чужеродной генетической информации оказывает, как правило, на жизнеспособность неблагоприятное действие. В связи с этим важная роль в поддержании гомеостаза в целом принадлежит механизмам, ограждающим организм от проникновения и вмешательства в процессы жизнедеятельности такой информации.

Носителями чужеродной наследственной информации могут быть как внешние агенты (бактерии и их токсины, вирусы, клетки и ткани других организмов), так и собственные мутировавшие соматические клетки. Поддержание генетического постоянства внутренней среды организма или состояния генетического гомеостаза осуществляется при помощи неспецифических и специфических (действующих строго против конкретного чужеродного агента) защитных механизмов. К первым относятся, например, барьерные свойства кожи и слизистых оболочек, антимикробные свойства лизоцима слюны, фагоцитоз. Вторые представлены механизмами клеточного и гуморального иммунитета, аллергическими реакциями.

Большое значение в обеспечении гомеостаза принадлежит также механизмам, поддерживающим постоянство и целостность морфологической организации. Они составляют основы структурного гомеостаза и действуют на разных уровнях — молекулярном, клеточном, тканевом, органном. Универсальными эффективными механизмами такого рода являются физиологическая и репаративная регенерация (см. 6.8).

Не менее важное значение в обеспечении гомеостаза принадлежит способности организма поддерживать постоянство химического состава и свойств жидкой, внеклеточной его части внутренней среды организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость, омывающая клетки). Механизмы, при помощи которых решается указанная задача, разнообразны. Не вдаваясь в подробности, которые рассматриваются в курсах нормальной и патологической физиологии, отметим, что сохранение в оптимальных пределах, например, кислотно-основного состояния крови зависит от уровня метаболических процессов в печени, почках, мышцах, газообмена в легких, буферных свойств гемоглобина и др.

Хотя в целях удобства изучения и выделяют различные виды гомеостаза (генетический, структурный, системы крови, газовый и др.), в действительности механизмы, их обеспечивающие, функционируют в тесной взаимосвязи друг с другом, причем некоторые из них являются общими для нескольких видов гомеостаза. Так, поддержание постоянства физико-химических свойств крови требует в дополнение к сохранению кислотно-основного состояния, регуляции газообмена, а также выделения в кровь и выведения из нее осмотически активных веществ.

Взаимодействие разных видов гомеостаза отражает системный характер организации живых форм. Объединение частных гомеостатических механизмов клеток и органов в целостную приспособительную реакцию организма достигается благодаря функционированию регуляторных интегрирующих систем — нервной и эндокринной. Нервная и

эндокринная регуляция различается по скорости ответа и времени сохранения его по отношению к моменту действия раздражителя. Как правило, относительно быстрые изменения состояния организма обеспечиваются нервной системой. Гормональные влияния распространяются на клетки и органы медленнее, но и сохраняются обычно более длительное время.

Примером генерализованного ответа организма на необычные по силе или продолжительности воздействия со стороны окружающей среды, развертывающегося на основе тесного взаимодействия нервных и эндокринных механизмов регуляции, может служить состояние стресса (стресс-реакция), которое развивается в организме при неблагоприятных жизненных условиях, когда возникает угроза нарушения гомеостаза. Комплекс реакций в названном состоянии лишен специфичности, т. е. в своих главных чертах не зависит от природы стрессора-агента, спровоцировавшего эти реакции. При стрессе наблюдается изменение состояния большинства систем организма (мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной), органов чувств, уровня кровяного давления, клеточного состава крови. В своем конкретном выражении эти изменения соответствуют отдельным видам гомеостаза. Итог указанных изменений заключается прежде всего в повышении общей сопротивляемости организма по отношению к неблагоприятным факторам. Так, искусственно поддерживая высокий уровень стероидных гормонов, выделяемых в естественных условиях при стресс-реакции, в эксперименте удавалось в значительной степени снизить смертность при тяжелых отравлениях пестицидами и некоторыми медикаментами, избежать нарушения свертывания крови при введении такого препарата, как финидион, предотвратить омертвление тканей надпочечников в результате воздействия канцерогенными углеводородами или повреждения тканей сердца при введении избытка широко используемого в кардиологических клиниках препарата дигитоксина.

В определенных ситуациях состояние стресса путем быстрой мобилизации и концентрации сил организма способствует решению таких жизненно важных задач, как спасение бегством или отражение нападения врага, т. е. выступает как защитная реакция в узком смысле.

Независимо от результата, достигаемого благодаря стресс-реакции, первичное ее звено заключается во взаимосвязанных и взаимообусловливаемых нейроэндокринных изменениях, которые собственно и придают реакции в целом общеорганизменный характер. При так называемом «соматическом стрессе», с помощью которого решается, например, задача повышения общей сопротивляемости организма, цепь событий представляется следующим образом. Раздражитель активизирует синтез особого класса гормональных веществ — релизинг-факторов (от англ. release — высвобождать, выделять), которые образуются секретирующими нервными клетками подбугровой (гипоталамической) области головного мозга. Функция релизинг-факторов заключается в том, что они, воздействуя на клетки передней доли гипофиза, усиливают образование ими тропных гормонов, стимулирующих активность других эндокринных желез, например щитовидной, надпо-

чечниковой. Один из названных релизинг-факторов способствует повышению образованию гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, усиливает синтез стероидных гормонов клетками коркового вещества надпочечников. Последние, воздействуя на клетки различных органов, изменяют их функциональное состояние в направлении повышения защитного потенциала организма.

В случае «психического стресса», развивающегося, например, при болевом воздействии, цепь событий, соответствуя на многих этапах выше описанной, включает дополнительно изменения функционального состояния коры больших полушарий, лимбической системы головного мозга, симпатической нервной системы, клеток мозгового вещества надпочечников с выбросом в кровь значительных количеств адреналина. По сходному пути развиваются, по-видимому, события при стресс-реакциях людей на эмоциональные воздействия. Повышение содержания в организме биологически активных катехоламинов, к которым относятся адреналин и медиатор симпатических нервных клеток — норадреналин, зарегистрировано у пилотов и космонавтов во время полетов, спортсменов в ходе соревнований, студентов на экзаменах. Примечательно, что состояние стресса у человека может возникать в ответ на положительные эмоциональные стимулы.

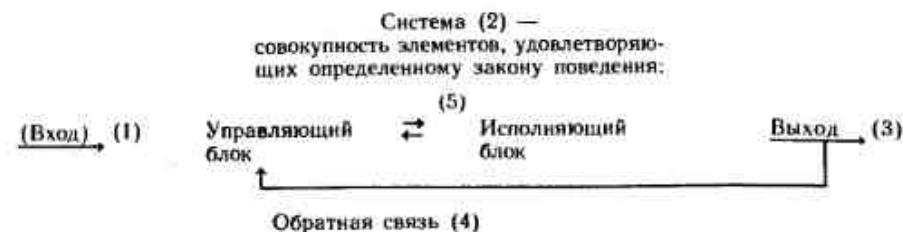
Гомеостатические механизмы, активируемые в состоянии стресса, способны противостоять действию неблагоприятных внешних факторов до определенного предела. В развитии стресс-реакции выделяют три стадии: 1) мобилизации защитных механизмов или тревоги; 2) повышения сопротивляемости организма; 3) истощения защитных механизмов. Первые две стадии соответствуют сохранению состояния гомеостаза, третья стадия наступает при чрезмерных по силе или продолжительности воздействиях и заключается, по существу, в срыве механизмов гомеостаза и развитии патологических изменений.

6.9.2. Кибернетические основы гомеостаза

В наличии гомеостатических механизмов находит отражение тот факт, что живой организм в функциональном плане и отношениях с окружающей средой представляет собой сложную саморегулирующуюся систему. Принципы существования и развития таких систем изучает кибернетика.

В соответствии с кибернетическими идеями, глубоко проникшими в последнее время в биологию, организм следует рассматривать как совокупность неслучайных элементов, закономерным образом взаимодействующих друг с другом. Благодаря определенности набора и структурно-функциональных связей элементов изменения системы (организма) на конкретные воздействия извне носят закономерный характер и определяются законом поведения этой системы. Указанный закон задает такой порядок или алгоритм изменения элементов, который обуславливает достижение системой (организмом) известной цели, например, сохранения постоянства внутренней среды или общих черт структурной организации.

Принцип построения кибернетической системы воспроизведен на схеме:



Применительно к живым системам переменные на входе системы обозначают терминами причина, стимул, раздражитель, переменные на выходе — ответ, эффект, реакция.

В основе функционирования кибернетических систем лежат процессы передачи и обработки в соответствии с заданным алгоритмом информации, поступающей на входе (1). При этом в поведение системы (2) вносятся коррективы, характер которых выявляется путем регистрации во времени отклонений переменных на выходе (3) в зависимости от переменных на входе. Информация, используемая для коррекции поведения системы, подается на управляющий блок последней по каналам обратной связи (4). Различают положительные и отрицательные обратные связи. Регуляция состояния системы по каналу положительной обратной связи приводит к изменениям, усиливающим зависимость реакции от действия раздражителя, по каналам отрицательной связи — к изменениям, уменьшающим эту зависимость. Отрицательная обратная связь таким образом способствует восстановлению исходных параметров в случае их отклонения в результате действия внешних факторов, поэтому именно эта связь лежит в основе регуляции гомеостатических реакций.

На схеме, приведенной выше, стрелками (5) показано влияние не только управляющей части системы на исполнительную, но и обратная зависимость управляющих механизмов от состояния исполнительных частей. Такая взаимозависимость легко прослеживается в живом организме. Физиологические параметры дыхательной и сердечно-сосудистой систем, например, находятся под постоянным контролем со стороны нервной системы. Вместе с тем для полноценного функционирования нервных клеток необходим достаточный уровень снабжения головного мозга кислородом.

Общие принципы автоматического регулирования и управления, разрабатываемые кибернетикой, приложимы к любым системам, существующим в неживой и живой природе. Отличительная черта биологических систем, в частности организма, заключается в особой их сложности. Интересно вспомнить, что в процессе прогрессивной эволюции в ряду живых форм степень сложности организма возрастает (см. 7.8.3). Это не удивительно, так как следствием усложнения служит повышение уровня надежности, устойчивости системы по отношению к изменениям окружающей среды. Устойчивость, находящая свое

конкретное выражение в свойстве гомеостаза, обуславливается дублированием механизмов поддержания постоянства внутренней среды на разных уровнях. Таким образом в природе воспроизведен кибернетический принцип многоконтурности регуляции состояния системы.

К главным контурам регуляции постоянства внутренней среды организма относятся в первую очередь клеточные и тканевые гомеостатические механизмы, в управлении которыми значительная роль принадлежит генетическим факторам, местным рефлекторным (нервным) влияниям, химическим и контактными межклеточным взаимодействиям. В связи с этим им свойственна высокая степень автоматизма. Вклад клеточного и тканевого уровней в гомеостаз организма осуществляется путем изменений показателей внутриклеточных синтезов, соотношения процессов пролиферации и клеточной дифференцировки.

Еще один из главных контуров регуляции соответствует уровню функциональных систем организма. Регуляторный компонент здесь представлен сегментарными центрами спинного мозга и ядрами ствола головного мозга, гормонами желез внутренней секреции. К этому уровню относятся механизмы, обеспечивающие отдельные виды гомеостаза.

В следующий контур регуляции гомеостаза включены высшие отделы центральной нервной системы, в частности кора больших полушарий.

Наличие нескольких контуров регуляции постоянства внутренней среды позволяет, во-первых, в зависимости от жизненных условий ограничить приспособительные изменения какой-либо одной системой или же осуществить генерализованный ответ. Во-вторых, в этом случае появляется возможность не только достичь состояния равновесия с окружающей средой (за счет гомеостатических механизмов первых двух уровней), но и активно преодолевать неблагоприятные условия, избегая или устраняя их (условнорефлекторная деятельность).

6.9.3. Гомеостатические механизмы в процессе индивидуального развития

Будучи необходимой предпосылкой совместимых с жизнью отношений организма и окружающей среды, состояние гомеостаза поддерживается на любой стадии индивидуального развития особи. Вместе с тем в процессе онтогенеза меняются как сам организм, так и условия его существования. Соответственно наблюдается смена преобладающих гомеостатических механизмов.

Эмбриональное развитие многоклеточных животных протекает, как правило, при более или менее выраженной изоляции от непосредственного действия факторов внешней среды. Способы такой изоляции различны. У яйцекладущих наземных позвоночных изоляция связана с образованием третичных яйцевых оболочек, у млекопитающих — с переходом к внутриутробному развитию. У представителей названной группы животных в ходе эмбриогенеза образуются провизорные органы, такие как амнион, аллантоис. Благодаря этим органам

создается как бы собственная среда развития зародыша, опосредующая и смягчающая внешние воздействия.

Важная особенность эмбриогенеза состоит в закономерном чередовании периодов большей и меньшей устойчивости развития к действию внешних по отношению к зародышу факторов. В периоды относительной неустойчивости, называемые также критическими (см. 6.5.5), даже слабые стимулы вызывают существенные изменения хода формообразовательных процессов. Напротив, в периоды устойчивости сильные воздействия скорее приводят к гибели зародыша, нежели к отклонениям в развитии. Чередование периодов устойчивости и неустойчивости, отмеченное выше, обуславливает специфику гомеостаза организма в эмбриогенезе. Наличие критических периодов учитывается в акушерской практике при составлении рекомендаций беременным женщинам.

Как уже отмечалось, в момент рождения происходит радикальная смена образа жизни организма. На протяжении раннего постнатального периода, параллельно функциональному созреванию различных систем организма, соответственно новым жизненным условиям включаются эффективные гомеостатические механизмы. В этот период, например, активно образуются клетки, обеспечивающие иммунологический надзор — реакции клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты) иммунитета. В ближайший после рождения отрезок жизни (перинатальный период) развивается толерантность (нечувствительность) клеток, реагирующих на носителей чужеродной генетической информации, к собственным клеткам и антигенам организма. Состояния функциональной зрелости достигают главные регуляторные системы — нервная и эндокринная.

Наибольшей надежности механизмы гомеостаза достигают в зрелом возрастном периоде онтогенеза. Старение организма сопровождается снижением эффективности механизмов генетического, структурного и некоторых других видов гомеостаза, регуляторных влияний нервной и эндокринной систем. Это обстоятельство в сочетании с уменьшением резерва приспособительных возможностей большинства систем организма служит причиной падения в рассматриваемый период онтогенеза общей сопротивляемости организма действию неблагоприятных факторов окружающей среды.

6.9.4. Биологические ритмы

В эволюции выработалась способность организмов ориентироваться во времени, которая позволяет согласовывать скорость и направление главных физиологических процессов с закономерными и прежде всего циклическими изменениями условий обитания. Механизмы, лежащие в основе указанной способности, объединяют под общим термином «биологические часы». Внешним проявлением функционирования таких часов служат ритмические колебания функций организма — биологические ритмы. Область биологии, изучающая закономерности временной организации живых систем, называется хронобиологией.